

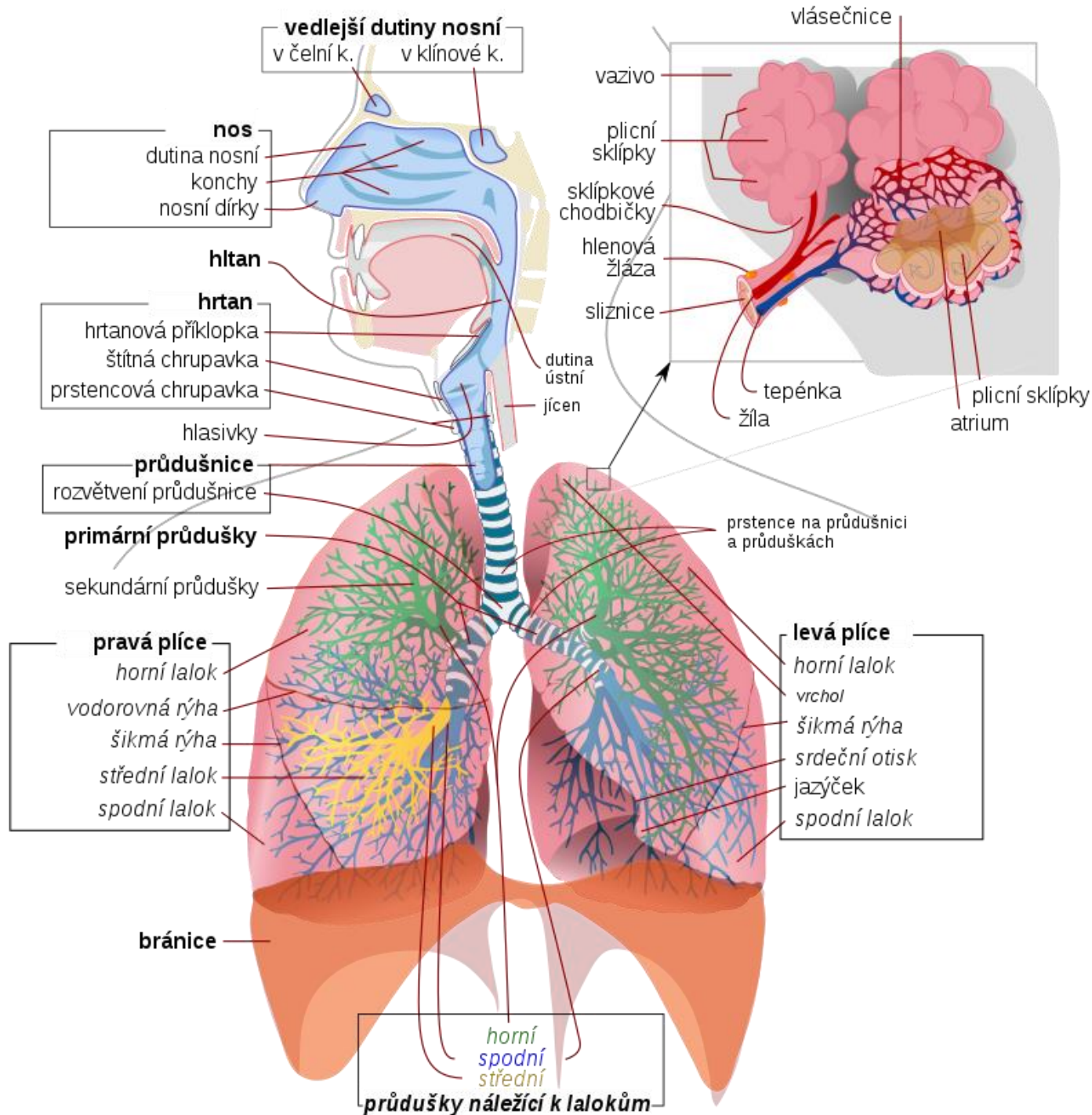


Bude CHOPN běžná diagnóza u dětí aneb měníme historii?

F. Kopřiva

***Dětská klinika FN a LF UP
Olomouc***





- Úzká spolupráce se srdcem a krví ve snaze extrahovat kyslík z vnějšího prostředí a zbavovat se nežádoucích plynů, především CO₂.
- Plíce fungují jako výkonné měchy, které vypuzují použitý vzduch, přinášejí čerstvý vzduch a míchají jej se vzduchem, který v nich zůstal.
- Pro výměnu plynů musejí mít plíce dostatečný povrch.
- Stěny alveolů musejí klást minimální odpor difúzi plynů.
- Funkce plic tedy vyžadují širokou expozici plicního povrchu zevnímu prostředí. Tento povrch může být poškozen prachy, plyny a infekčními agens.
- Ochrana plic proti těmto vlivům je prioritní a dosahuje se jí kombinací strukturálních a imunologických obranných sil.

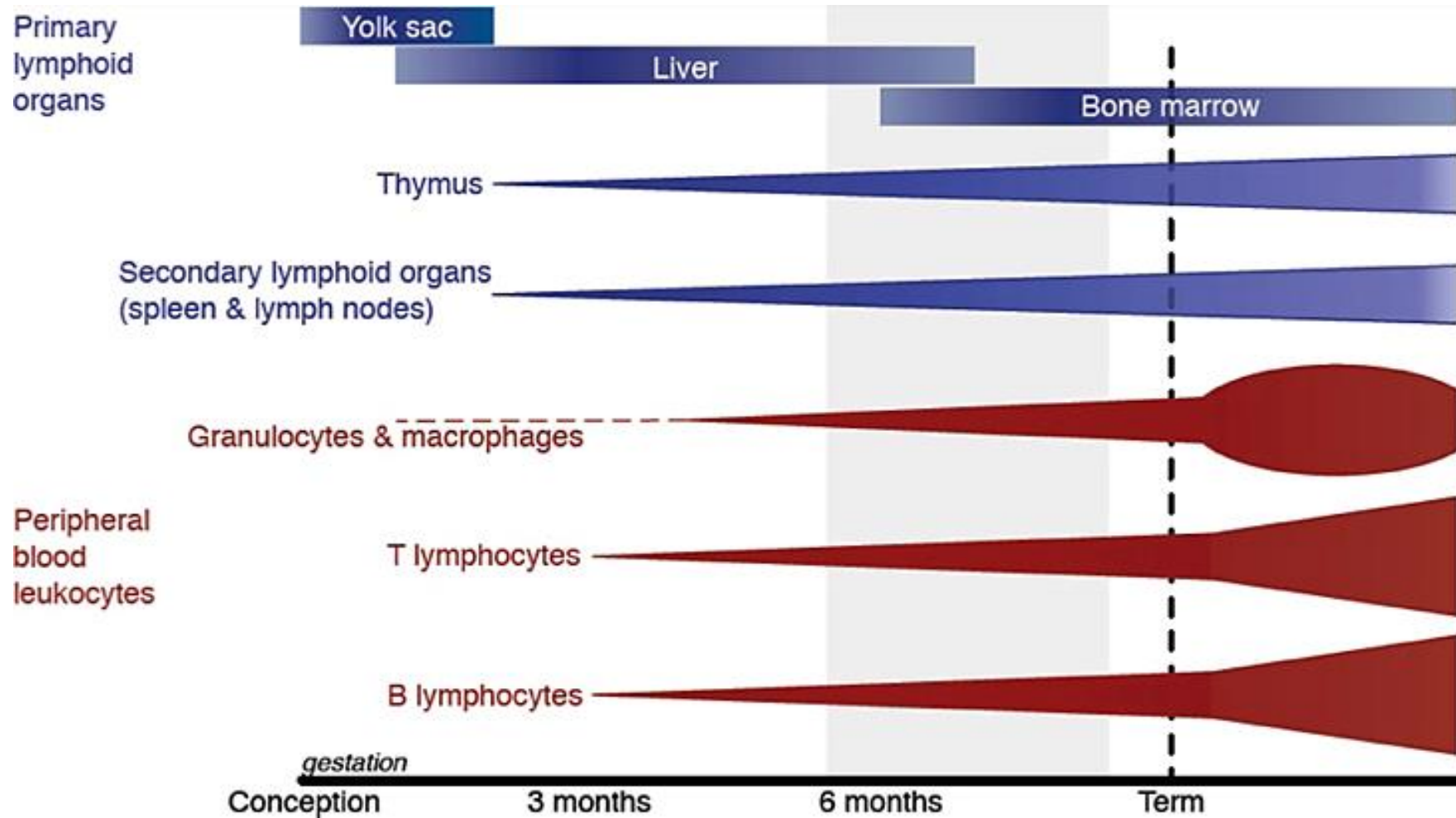
Chronic lung disease of infancy, CLDI

- 11% novorozenců se rodí před ukončeným 37.týdnem gravidity
- Extrémně nezralé do 28. týdne 0,5%
- Těžce nezralé do 32. týdne 1 %
- Syndrom dechové tísně (RDS syndrom) – ↑dechové úsilí, nedostatečná tvorba surfaktantu – ↑vysoké povrchové napětí v alveolech – ↑tuhost plic – ↑atelektázy.
- ↑závažných strukturálních a funkčních změn plic s ↑ rizikem celoživotního onemocnění plic !

Vývoj dýchacího systému

- Při **vývoji dýchacího systému** jako první vzniká začátkem 4. týdne z ventrální strany předního střeva **laryngotracheální výchlípka**.
- Zvýšená hladina *kyseliny retinové* (RA – retinoic acid) v mezodermu vyvolá v přilehlém endodermu expresi transkripčního faktoru TBX4, který podmiňuje umístění laryngotracheální výchlípky. Z toho vyplývá, že **epitel** dýchacího systému je původu **endodermového**. Zbytek (tj. vazivo, chrupavky a svaly) vzniká z **mezenchymu splanchnopleury**, který objímá přední střevo.

Vývoj imunity



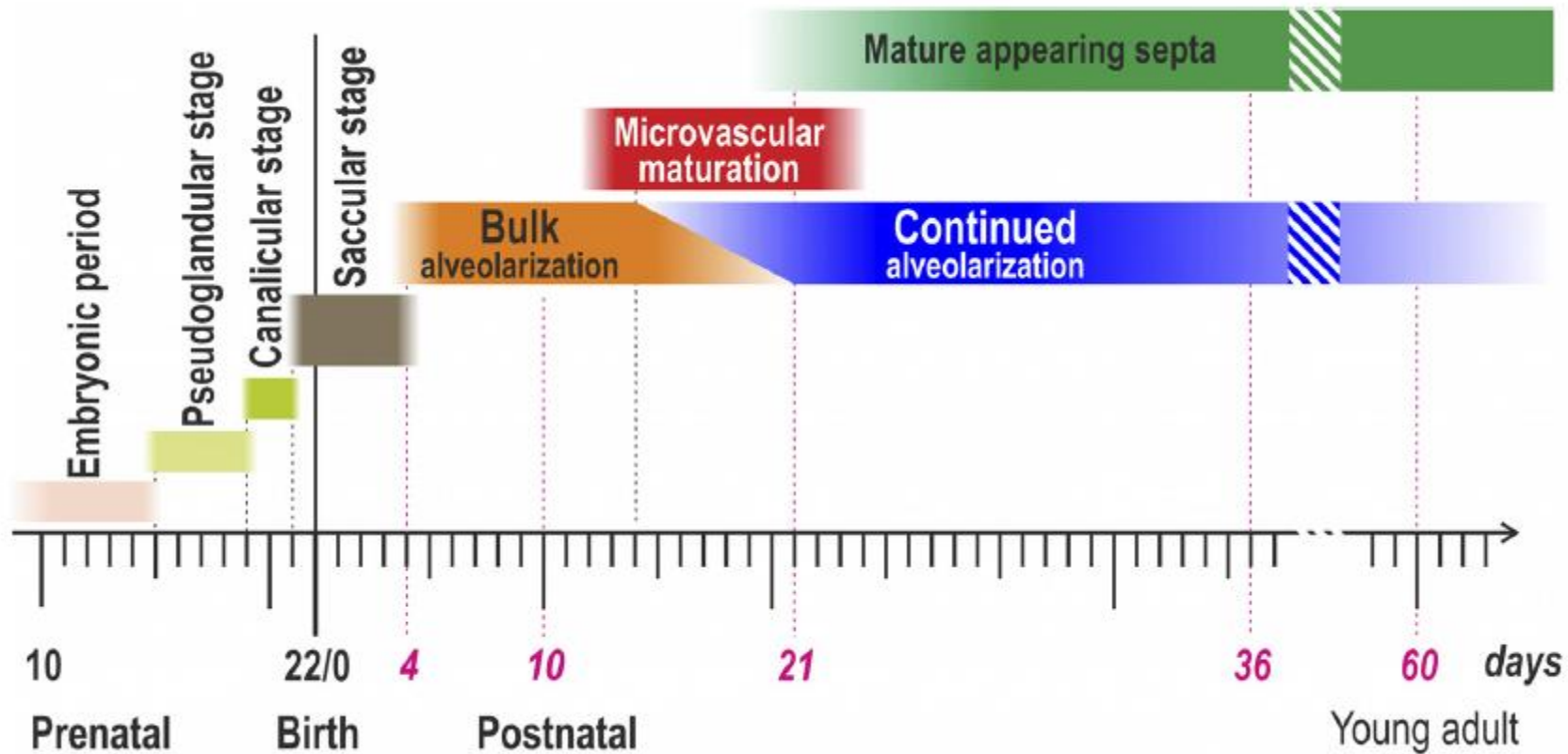
Ontogeny of Early Life Immunity

David J. Dowling 1,2 and Ofer Levy 1,2

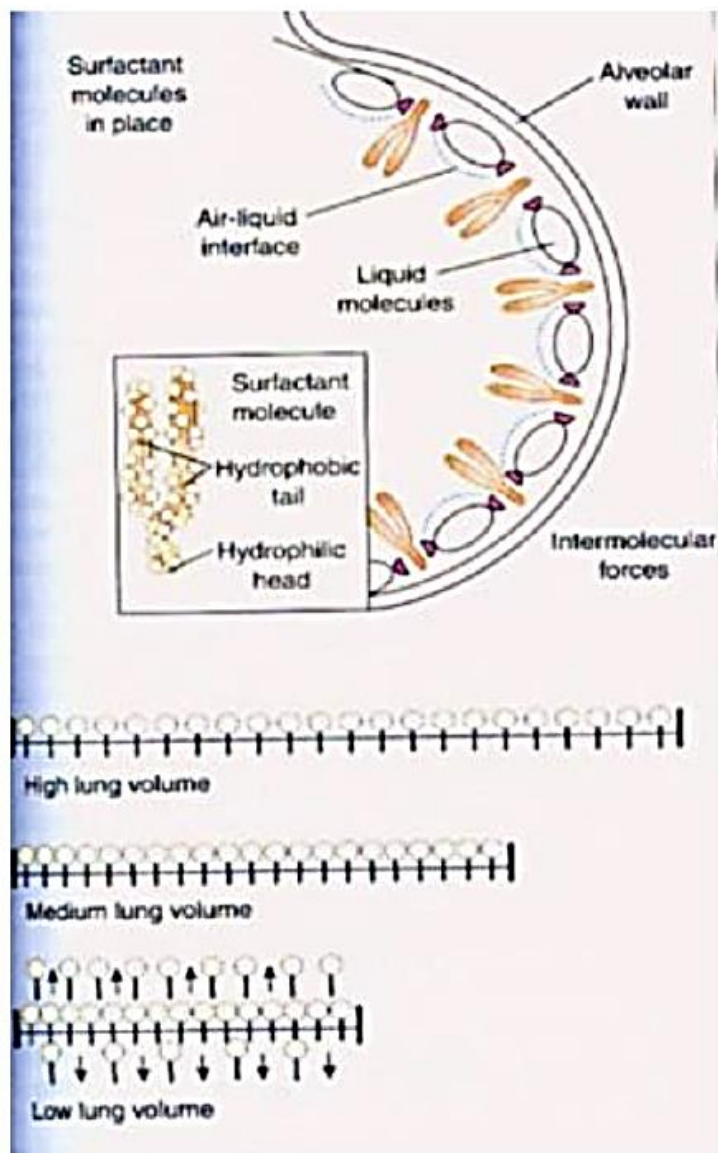
1 Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Boston Children's Hospital

2 Harvard Medical School Boston, MA, USA

Vývoj plic a alveolarizace



Surfaktant



- Surfaktant je komplexní směsí lipoproteinů (zejména fosfolipidů) a malého množství karbohydrátů
- Molekula surfaktantu má 2 části:
 - hydrofobní
 - hydrofilní

4 důležité funkce surfaktantu:

- Redukuje povrchové napětí
- Zvyšuje compliance plic
- Zvyšuje stabilitu alveolů
- Přispívá k prevenci plicního edému udržováním „suchých“ alveolů

Pneumocyty II typu nedozrávají před 26 až 28 týdnem gestace

⇒ Infant respiratory distress syndrome

Poškození plic může vést k rozvoji podobného stavu i v dospělosti

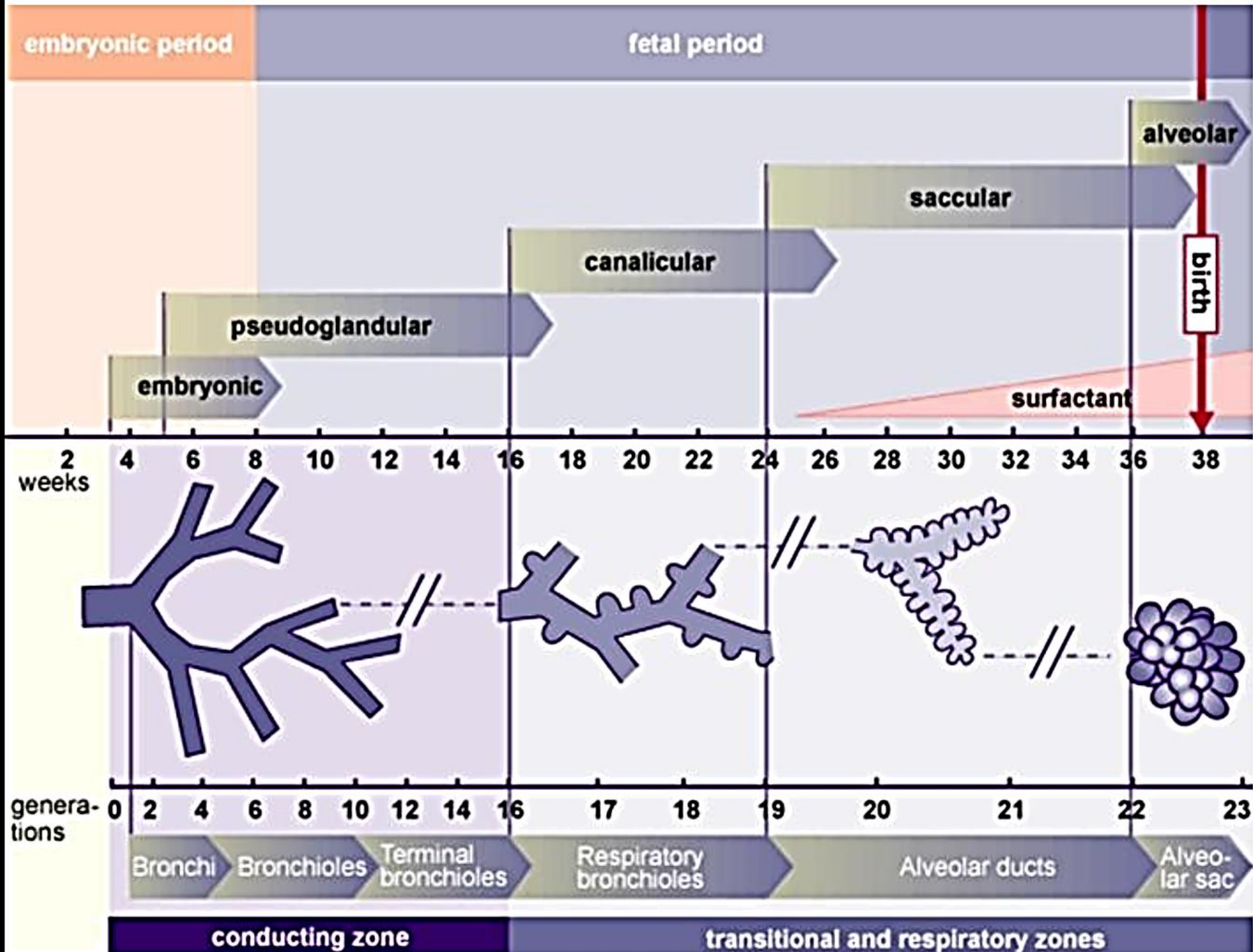
⇒ Syndrom respirační tísně dospělých (ARDS)

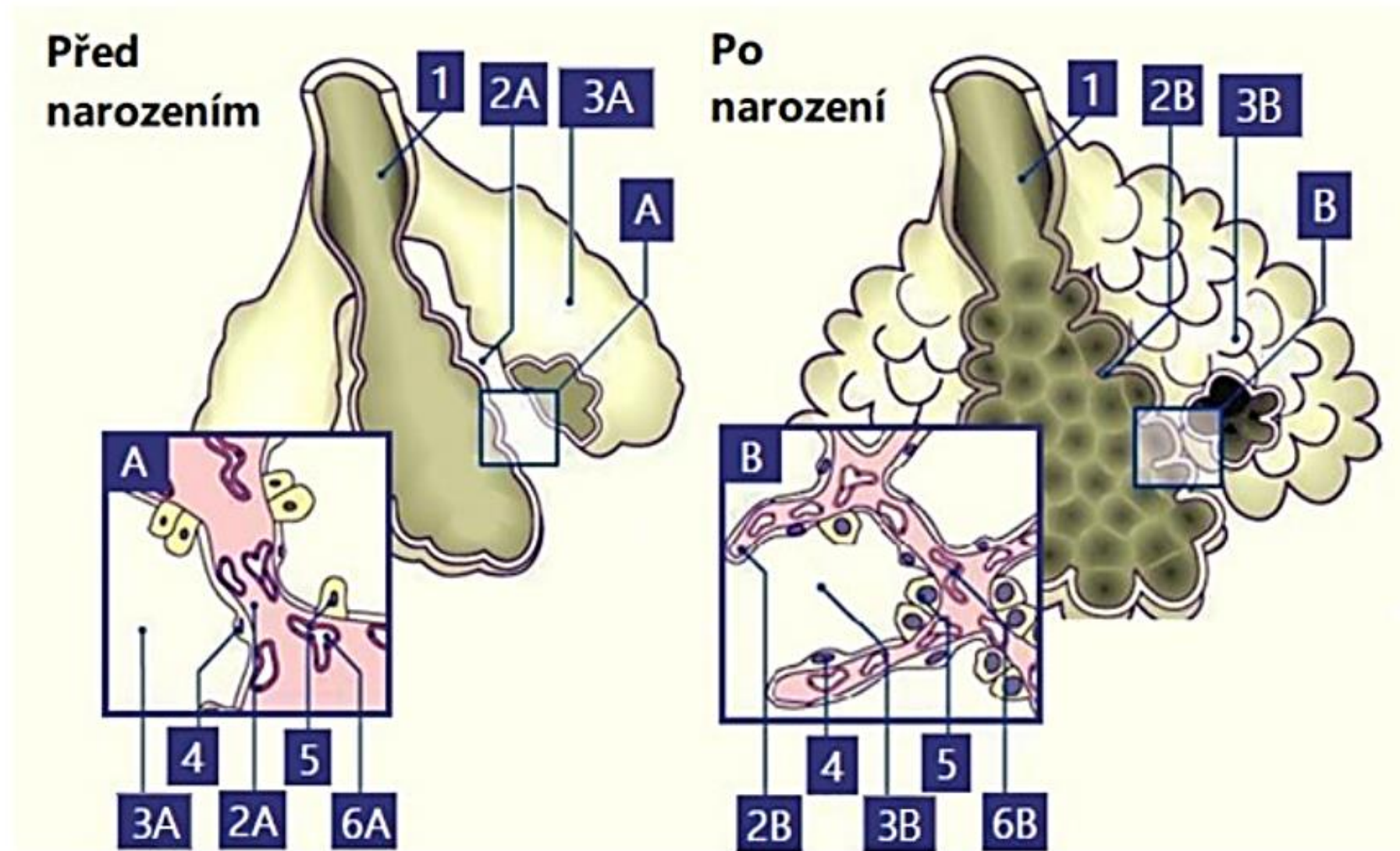
Struktura plíce

- Plíce jsou rozděleny do laloků invaginacemi pleury, které jsou často inkompletní. Pravá plíce je rozdělena do 3 laloků, levá do dvou.
- Každý lalok je dále rozdělen do bronchopulmonárních segmentů prostřednictvím fibrózních sept, které vycházejí z pleurálního povrchu a zasahují dovnitř do laloků.
- Každá segment má vlastní segmentální bronchus.
- Bronchopulmonární segment je dále rozdělen do individuálních lalůček s průměrem 1 cm. Tyto lalůčky mají pyramidální tvar s apexem směřujícím k příslušnému bronchiolu.
- V každém lalůčku zásobuje terminální bronchus acinus a dalším dělením bronchiolů se dostáváme až k alveolům.

Diferenciace plic

- **Pseudoglandulární stadium** – 5. až 16. týden, bronchiální strom se větví až k *terminálním bronchiolům*. Respirační bronchioly ani alveoly nejsou ještě vytvořeny.
- **Kanalikulární stadium** – 16. až 26. týden, terminální bronchioly se dělí dále na dva a více *respirační bronchioly* a ty dále na tři až šest *ductus alveolares*. Kubické buňky vystýlající bronchioly se začínají oplošťovat a vznikají alveolární epitelové buňky - pneumocyty I. typu, ke kterým se přibližují krevní a lymfatické kapiláry.
- **Stadium terminálních váčků** – 26. týden až porod, tvoří se *terminální váčky* (též primitivní [alveoly](#)). Kapiláry jsou již těsně přilehlé ke stěnám váčků.
- **Alveolární stadium** – 8. měsíc fetálního vývoje až dětství, už vytvořeny zralé alveoly, mají těsný kontakt s kapilárami.





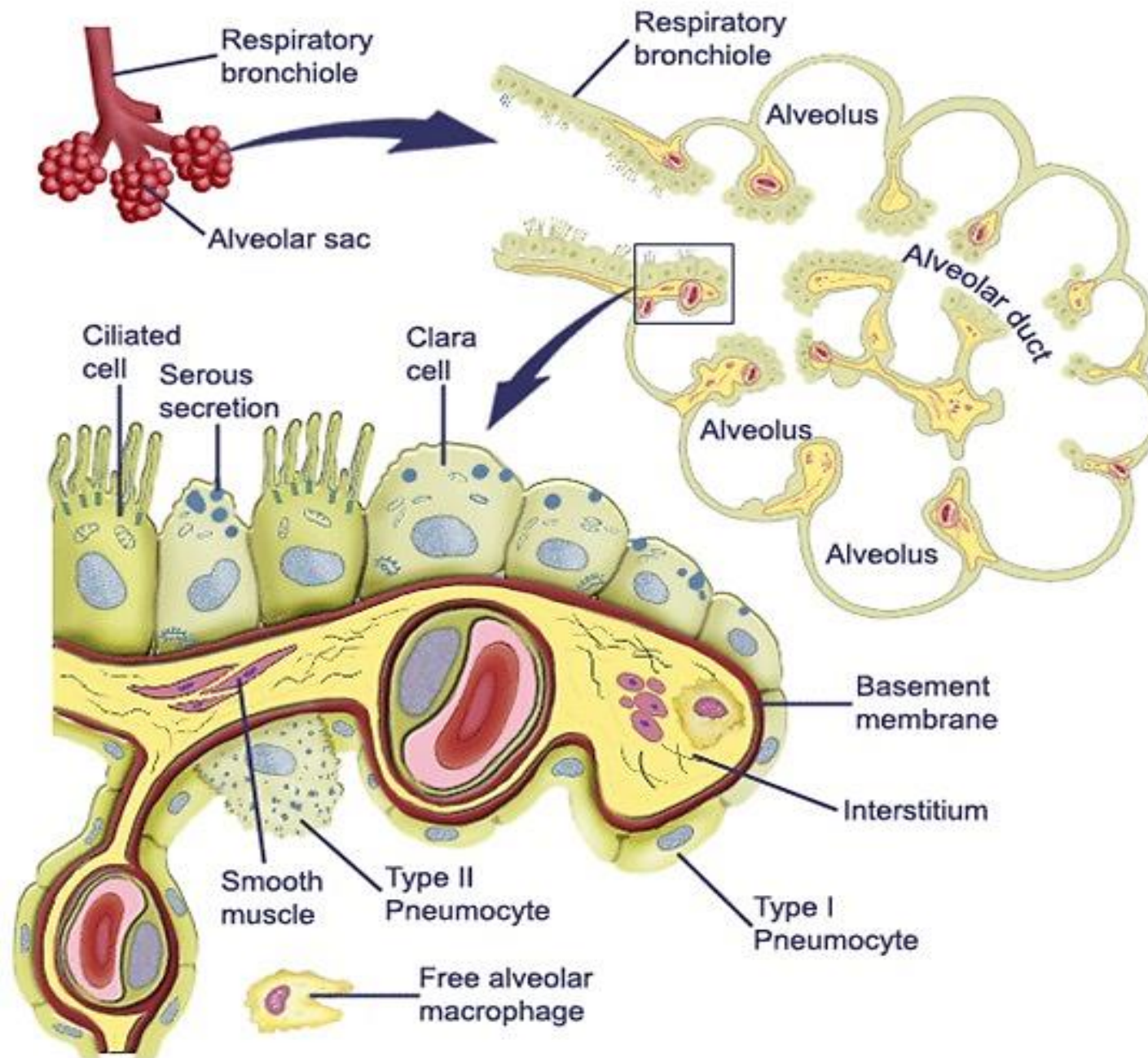
Obrázek 3. Detailní schéma struktury koncové části plic před a po narození jedince.

Upraveno podle (URL2).

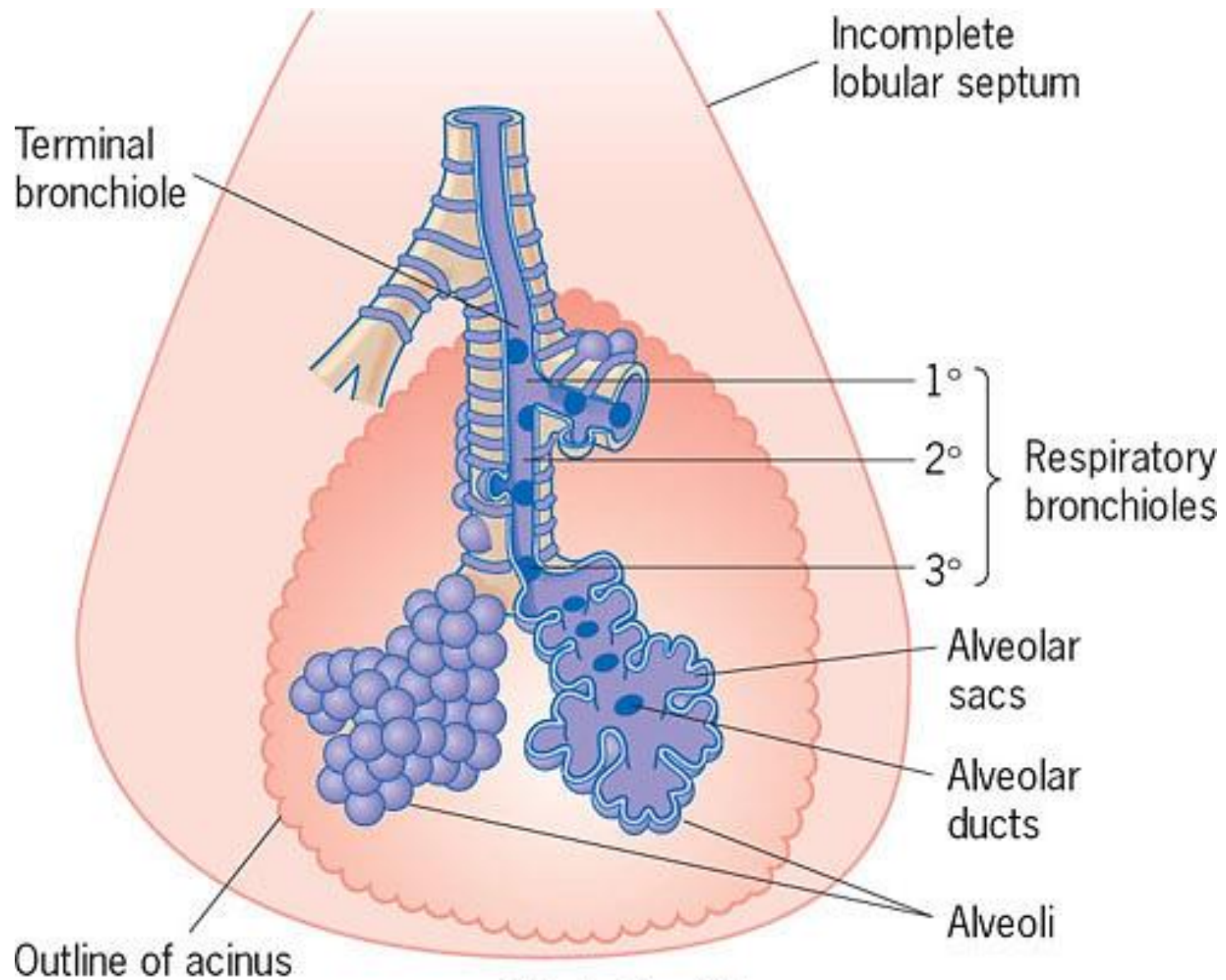
Schittny, 2018

Alveoly

- 300 miliónů v každé plíci. Jejich celkový povrch 40-80 m².
- Epiteliální výstelka se skládá zejména z *pneumocytů I. typu*. Ty mají extrémně ztenčenou cytoplasmu, takže představují jen velmi tenkou bariéru pro výměnu plynů. Jsou odvezeny z pneumocytů II. typu.
- *Pneumocyty II. typu* jsou o něco početnější, ale pokrývají menší část epiteliální výstelky. Obecně se vyskytují na okrajích alveoly a obsahují jemné lamernální vakuoly, které jsou zdrojem surfaktantu. Pneumocyty II. typu jsou spojeny tight junctions, které limitují pohyb tekutin v a z alveolu.
- *Makrofágy*.
- Kohnovy póry jsou otvory ve stěnách alveolů, které umožňují komunikaci mezi sousedními alveoly.



Kohnovy pory, Lambertovy kanály



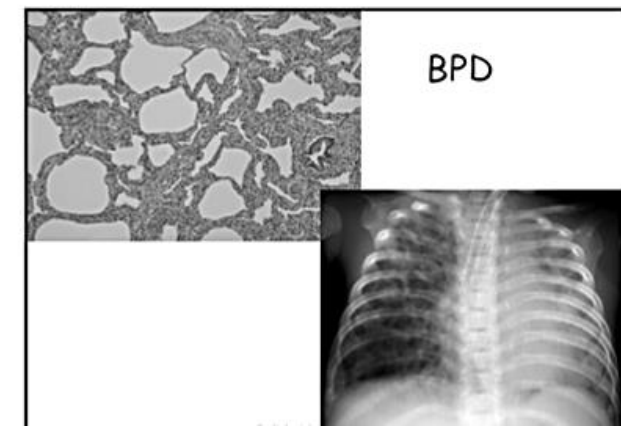
Early origins of chronic obstructive pulmonary disease

- Chronické plicní postižení z nezralosti se rozvíjí především u dětí z těžké (porod ve 28. až 31. gestačním týdnu) a extrémní prematurity (porod před ukončeným 28. týdnem) a jeho rozvoj nemusí být podmíněn stanovením diagnózy bronchopulmonální dysplazie
- GOLD 2023 definuje CHOPN jako heterogenní stav plic charakterizovaný chronickými respiračními příznaky (dušnost, kašel, vykašlávání a/nebo exacerbace) v důsledku abnormalit dýchacích cest (bronchitida, bronchiolitida) a/nebo alveolů (emfyzém), které způsobují přetrvávající, často progresivní, obstrukce proudění vzduchu.

Klasická bronchopulmonální dysplázie

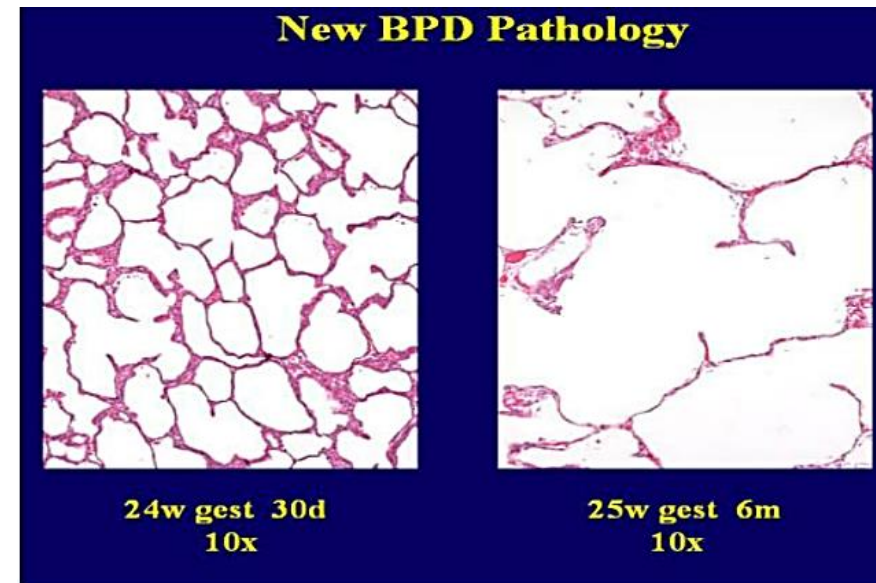
- popsána v roce 1967 jako těžké poškození plic způsobené toxicitou vysokých koncentrací kyslíku a barotraumatem při déletrvající agresivní mechanické ventilaci užitě k léčbě syndromu respirační tísně novorozenců
- exsudativní poškození acinů s následně regenerativními a fibroproliferativními změnami

BPD				
1. stupeň	- podobný jako u závažného RDS			
2. stupeň	- objevují se denzní parenchymové opacifikace			
3. stupeň	- obraz voštiny			
4. stupeň	- hyperinflace, četné jemné i hrubší denzity, šíří se k periférii, oblasti projasnění jako buly			
stupeň	1	2	3	4
	1-3 dny	4-10 dní	10-20 dní	> 1 měsíc



Nová bronchopulmonální dysplázie

- narušení normálního vývoje a růstu plic u extrémně nezralých novorozenců (24. – 30. týden)
- šetrnější techniky umělé plicní ventilace, podávání surfaktantu a prenatální podávání kortikoidů matkám
- Menší počet alveolů, které jsou dilatované a méně septované
- redukce alveolárního růstu, méně výrazná celulizace a fibroprodukce
- Nižší zastoupení elastických vláken
 - předčasný kolaps bronchiolů
 - a zadržení vzduchu - emfyzém



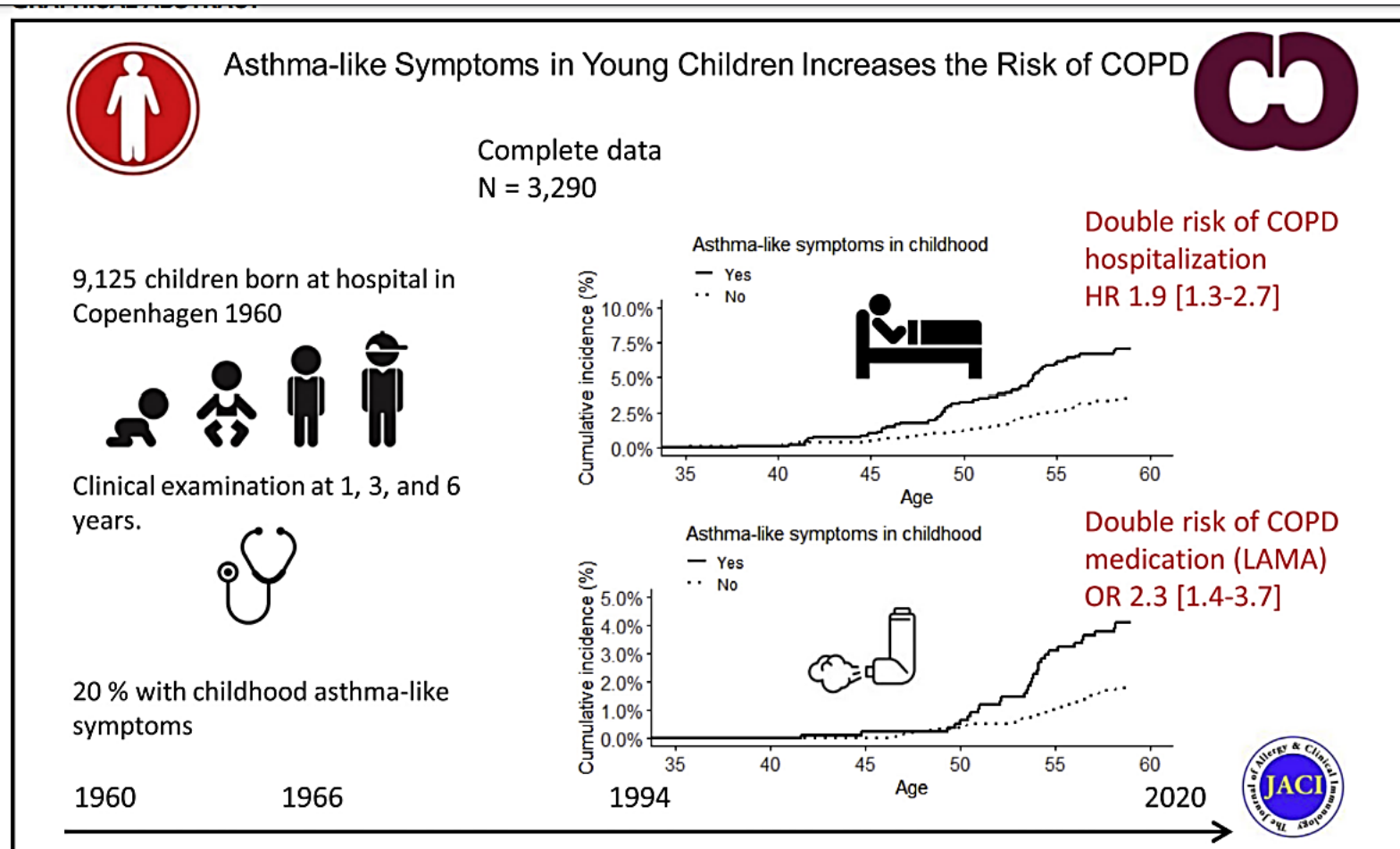
Novorozenecké pneumopatie

- Syndrom dechové tísně (RDS)
- Pneumotorax (PNO)
- Syndrom perzistující fetální cirkulace (PFC, PPHN)
- Syndrom aspirace mekoniuma (MAS)
- Novorozenecké pneumonie
- Plicní apoplexie
- Vrozená brániční kýla
- Bronchopulmonální dysplázie (BPD)

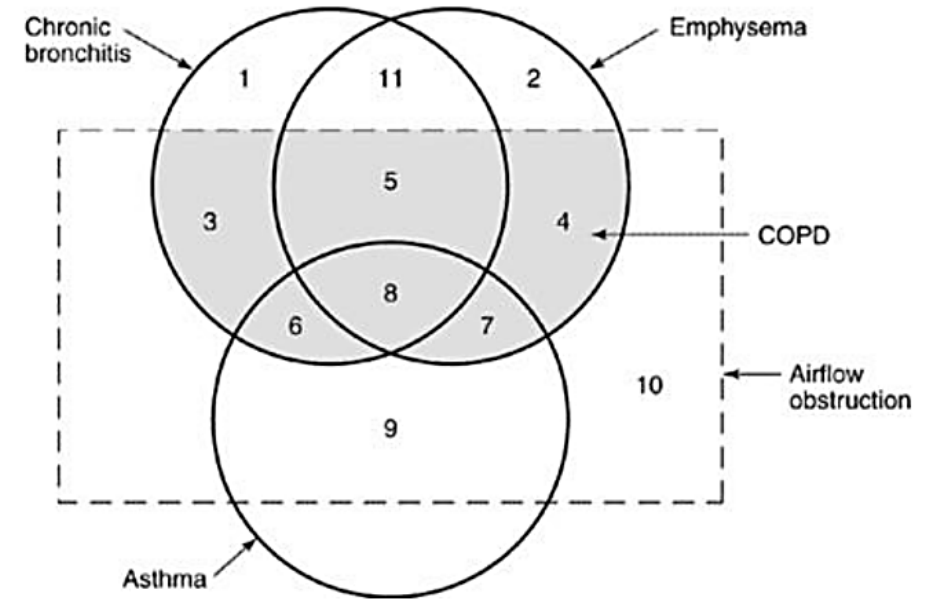
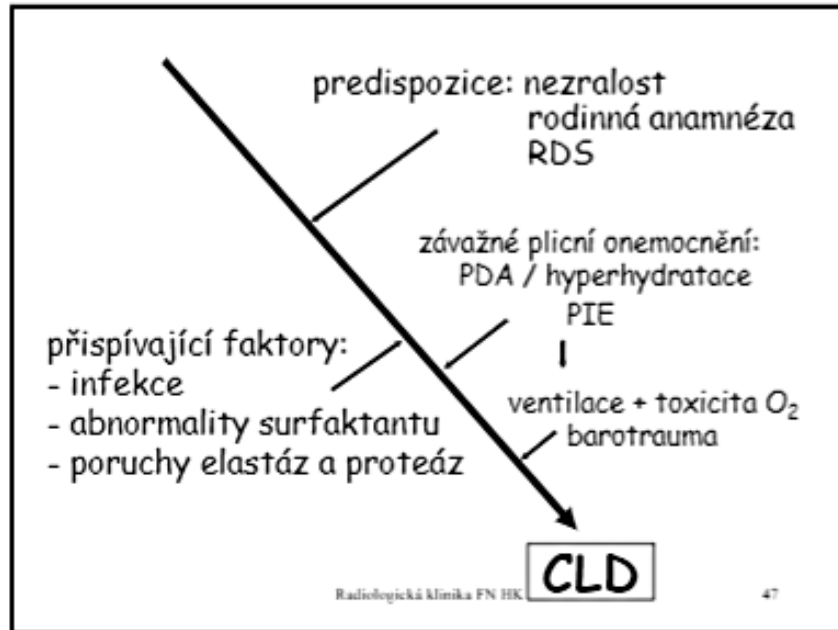
Alveoly

- Bronchioly se finálně v acinech rozvětvují na respirační bronchioly, které mají alveoly.
- Každý respirační bronchiolus zásobuje cca 200 alveolů prostřednictvím alveolárních duktů.
- U donošeného novorozence je vytvořeno 10 – 15% alveolů a v období 2 -4 roku života dosahuje počet alveolů až 400 – 600 miliónů.
- Závažné infekce ovlivňují vyvíjející se plicní strukturu a snižují tak dechovou rezervu.

Asthma-like symptoms in young children increase the risk of COPD (Hans Bisgaard, MD, DMSc)



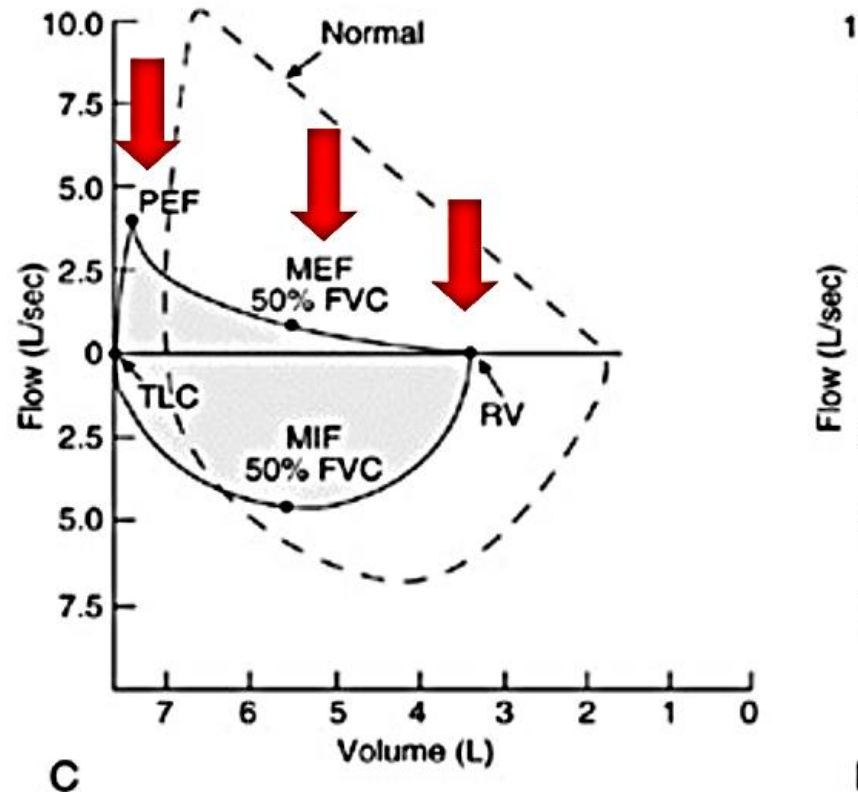
Vztah chronické obstrukční bronchopulmonární choroby (COPD)
chronické bronchitidy a astmatu.



- 1, 2, 11: Pacienti s chronickou bronchitidou nebo emfyzémem bez obstrukce DC
3. Chronická bronchitida
4. Emfyzém
5. Pacienti s chronickou bronchitidou a emfyzémem
6. Pacienti s Asthma b. a chronickým produktivním kašlem (asthmatická bronchitida)
7. Pacienti s Asthma b. a emfyzémem (asthmatická bronchitida)
8. Pacienti s chronickou bronchitidou, emfyzémem a asthma b.
9. Asthma bronchiále s kompletně reverzibilní obstrukcí DC
10. Pacienti jejichž nemoc známé etiologie způsobuje obstrukci (cystická fibroza)

Smyčka průtok - objem

Astma, CHOCHBP



Chronic obstructive pulmonary diseases in children

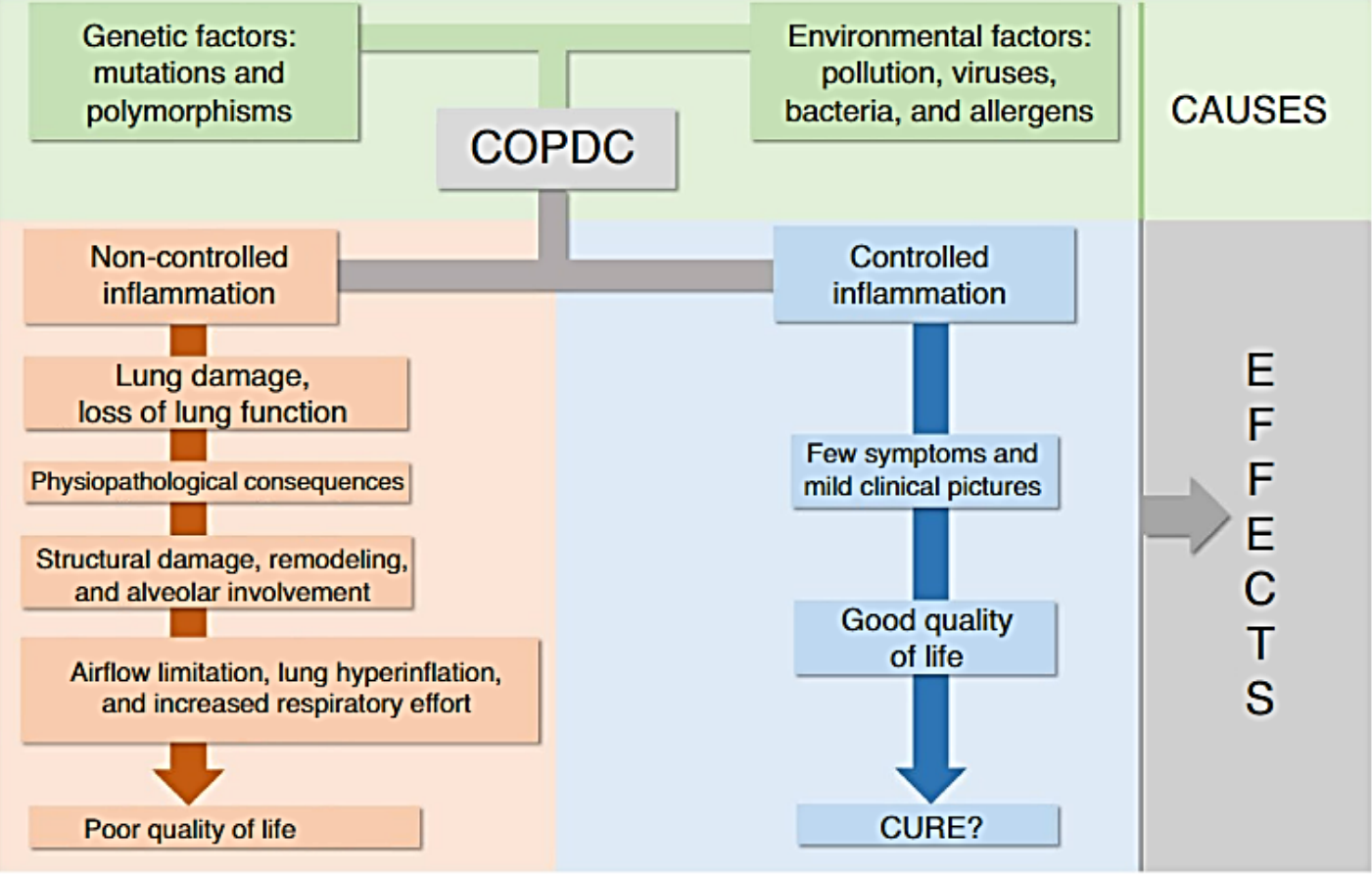


Figure 2 Interactions of causes, effects, and clinical outcomes of chronic obstructive pulmonary disease in children (COPDC).

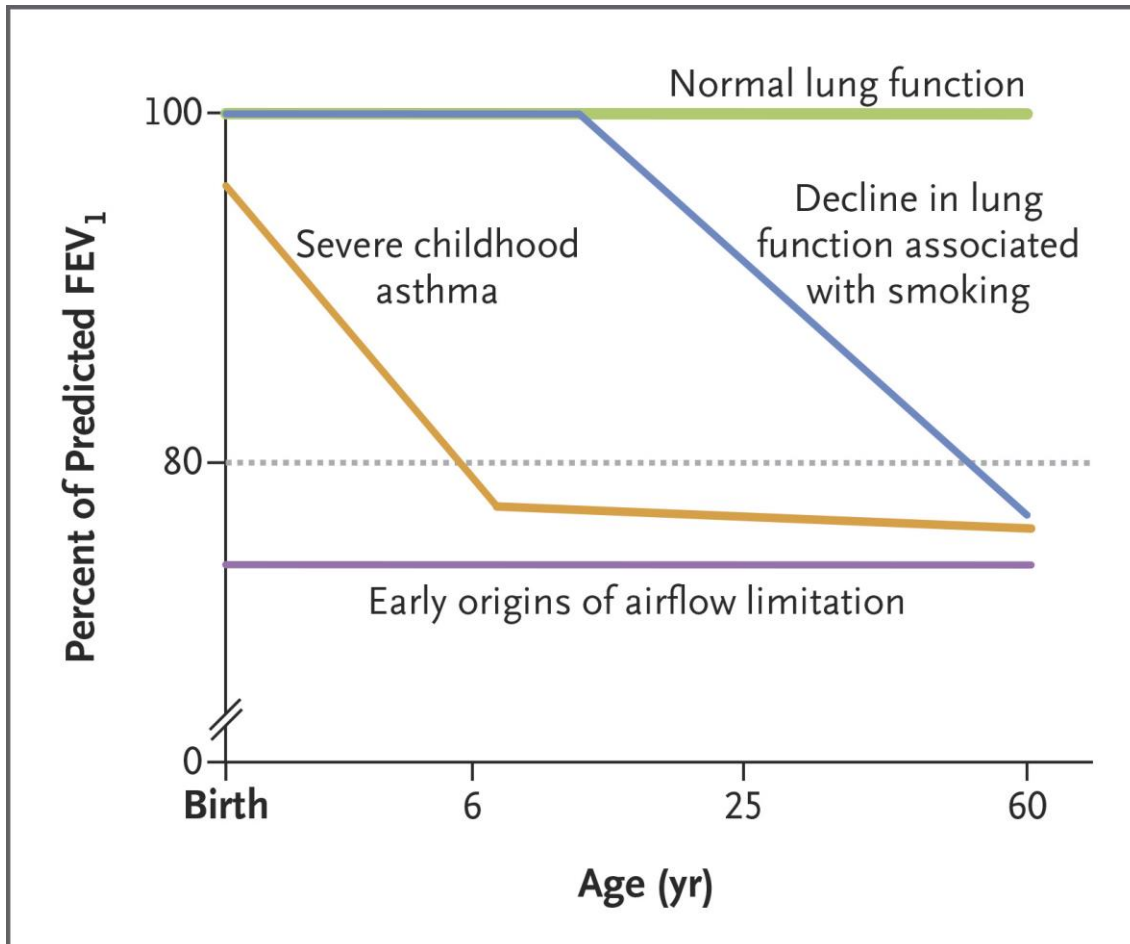
Pre-CHOPN

- Tento termín byl navržen pro identifikaci jedinců jakéhokoli věku, s respiračními příznaky a/nebo jinými detekovatelnými strukturálními (např. emfyzém) a/nebo funkčními abnormalitami (např. hyperinflací, sníženou plicní difuzní kapacitou nebo rychlým poklesem FEV₁), při absenci proudění vzduchu. obstrukce při postbronchodilatační spirometrii (tj. FEV₁/FVC >0,7) . U těchto pacientů se může (nebo nemusí) časem vyvinout přetrvávající obstrukce dýchacích cest (tj. CHOPN).
- Jedinci s pre-CHOPN již měli být považováni za „pacienty“, protože trpí symptomy a/nebo mají funkční a/nebo strukturální abnormality.
- Naléhavě jsou zapotřebí randomizované kontrolované studie, a to jak u pacientů s „pre-CHOPN“, tak u mladých lidí s CHOPN.
- Výzkumu v této oblasti by prospěly kohorty od dětí do dospělosti a aktivnější strategie zjišťování případů.

Young CHOPN

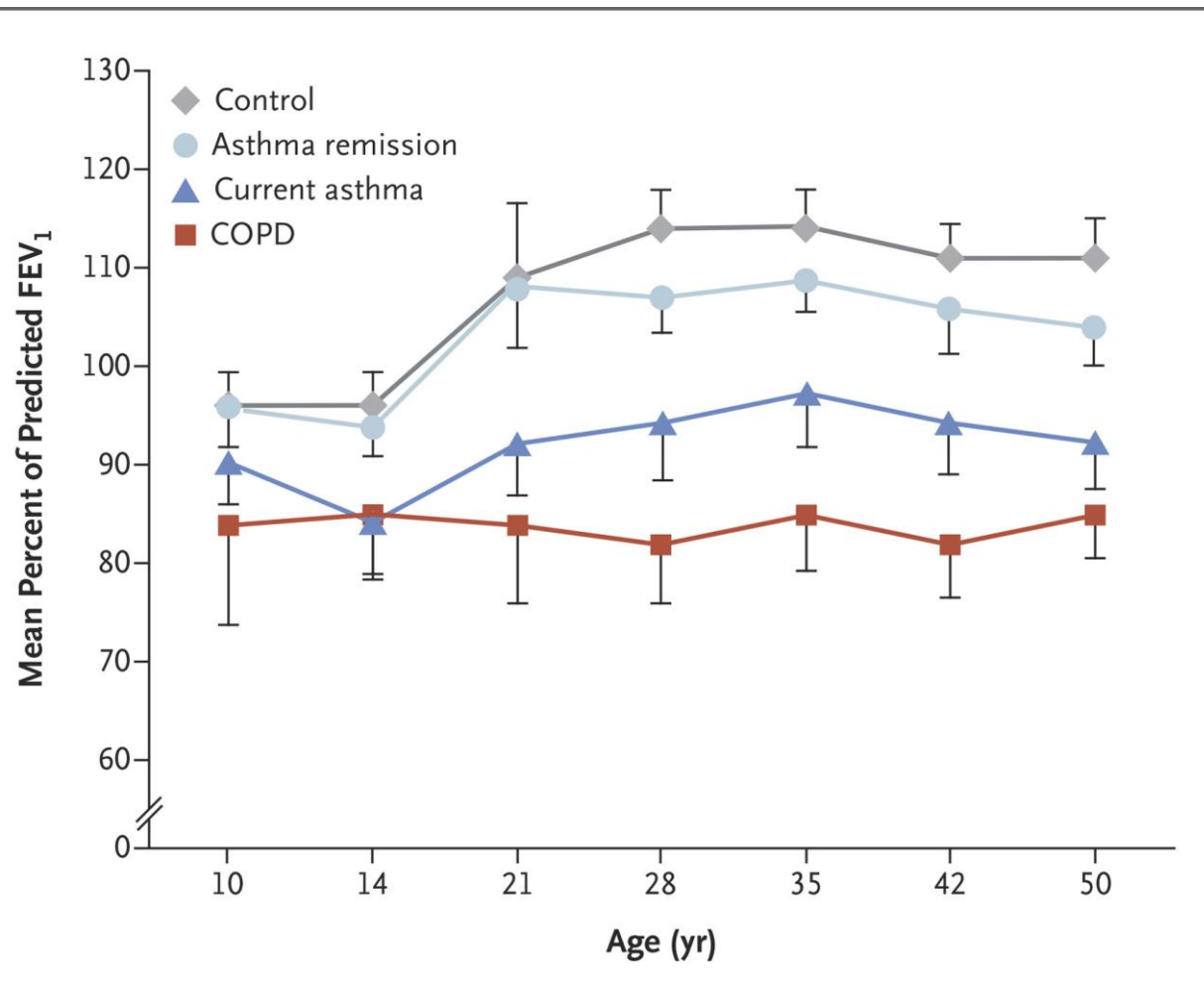
- Pojem „mladá CHOPN“ je zdánlivě přímočarý, protože přímo souvisí s „chronologickým“ věkem pacienta.
- Plicní funkce vrcholí kolem 20 let a začínají klesat kolem 40–50 let, GOLD navrhuje operativně uvažovat o „mladé CHOPN“ u pacientů ve věku 20–50 let , ať už z toho, že nikdy nedosáhli normálního vrcholu plic. funkce v časně dospělosti a/nebo od kratšího plató a/nebo časného poklesu plicních funkcí.
- CHOPN u „mladých“ lidí může být spojena s významnými strukturálními a funkčními abnormalitami plic s podstatným dopadem na zdraví.
- Významná část mladých pacientů s CHOPN uvádí rodinnou anamnézu respiračních onemocnění a/nebo příhod v raném věku (včetně hospitalizací před 5 rokem věku).

Early-Life Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease



- CHOPN fáze 2 je definována jako objem usilovného výdechu za 1 sekundu (FEV₁), který je menší než 80 % předpokládané hodnoty plus poměr FEV₁ k usilovné vitální kapacitě (FVC) menší než 0,70.
- **Zelená čára** představuje normální trajektorii plicní funkce.
- **Modrá čára** (klasická CHOPN) představuje pokles funkce plic spojený s kouřením cigaret, RSV, pasivní kouření.
- **Oranžová čára** trajektorii plicní funkce těžkého astmatu.
- Funkce plic je při narození nižší, během předškolního věku vykazuje výrazný ,riziko - pneumonie před 3. rokem věku, znečištění.
- **Fialová čára** - rané počátky omezení proudění vzduchu.
- Genetické a prenatální faktory ovlivňují funkci plic při narození a deficity přetrvávají až do dospělosti.

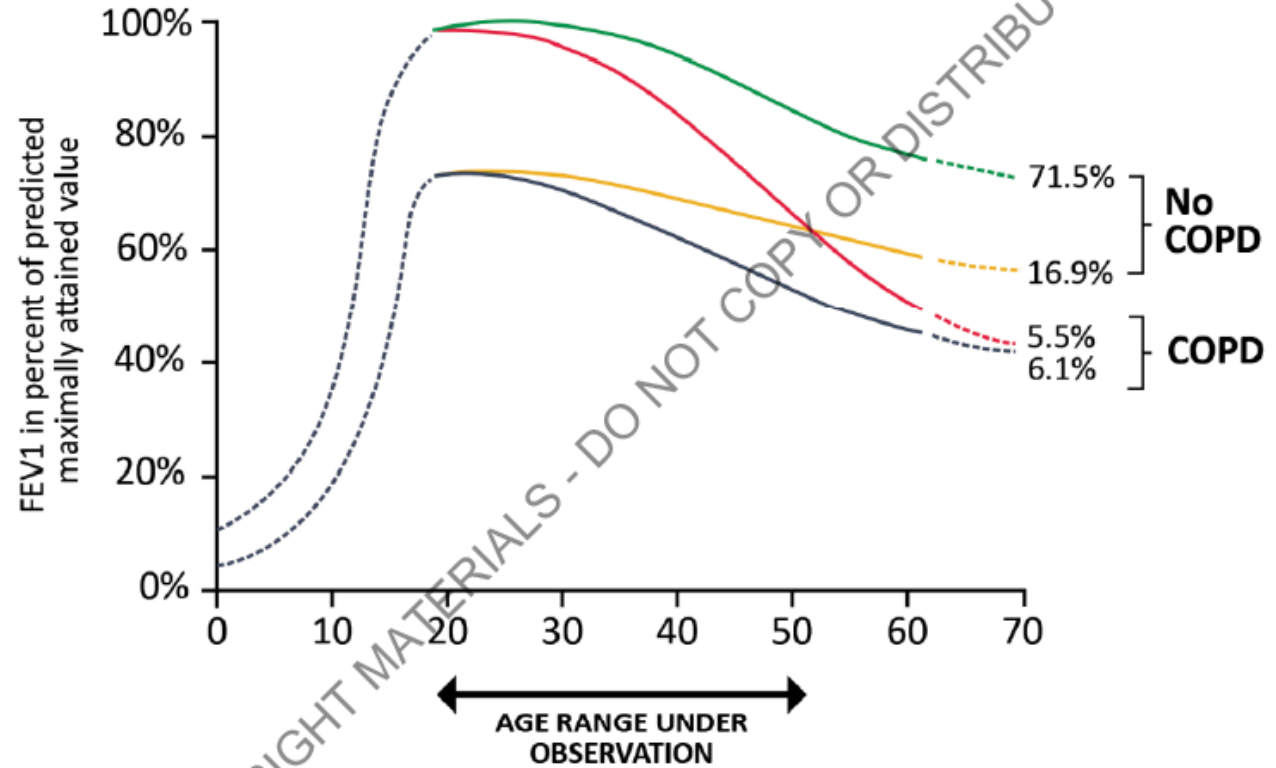
Early-Life Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease



- Ve věku 50 let následovně: žádné astma (kontrola), současné astma, dětské astma s remisí v dospělosti a CHOPN 1. stupně, definované jako FEV₁ 80 % nebo více předpokládané hodnoty a FEV₁: poměr FVC menší než 0,70.
- Mezi účastníky s CHOPN byla obstrukce dýchacích cest, která opravovala definici CHOPN, přítomna již ve věku 10 let. Upraveno se svolením Tai et al.⁴².

FEV1 Trajectories (TR) Over the Life Course

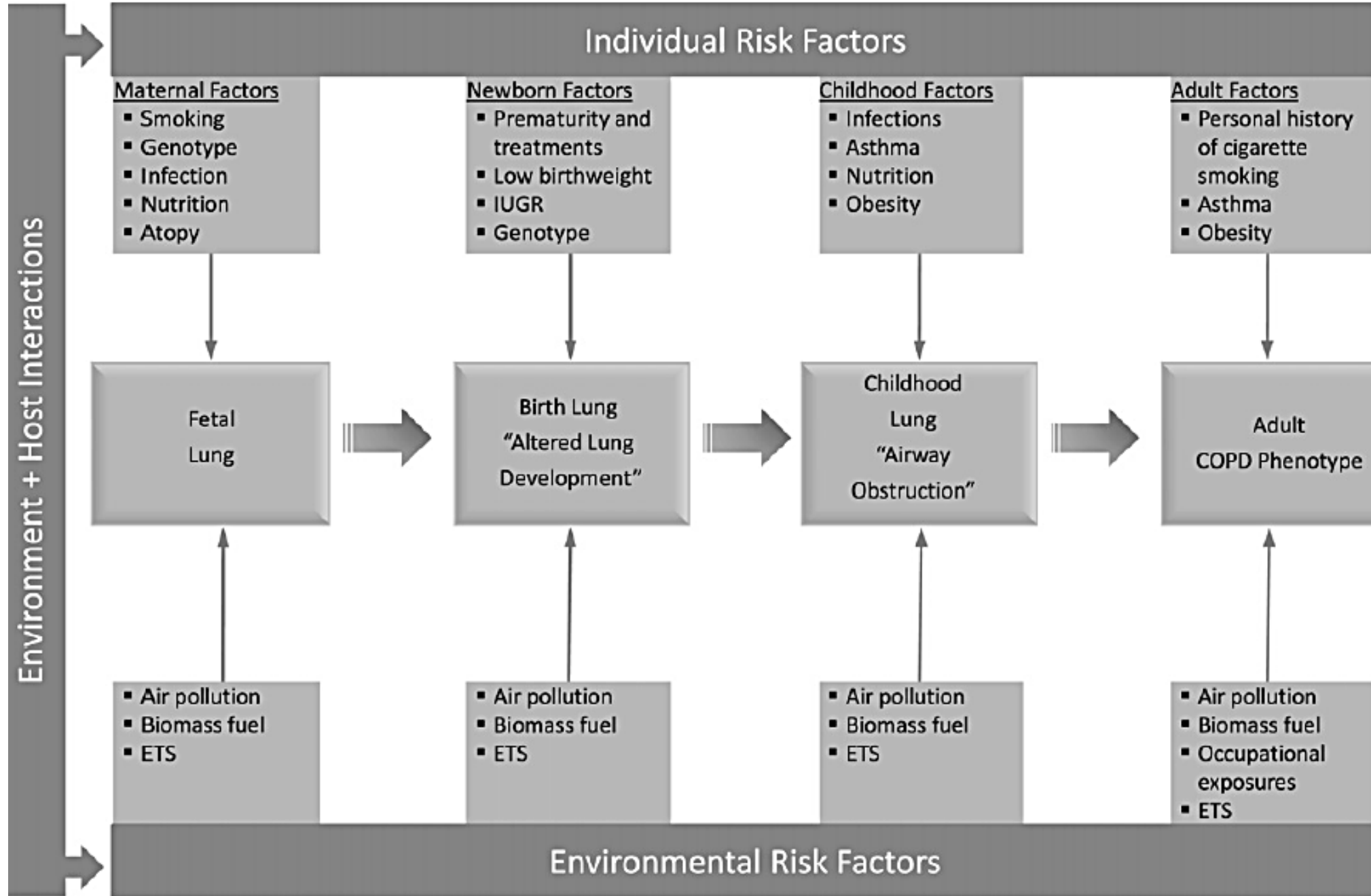
Figure 1.1



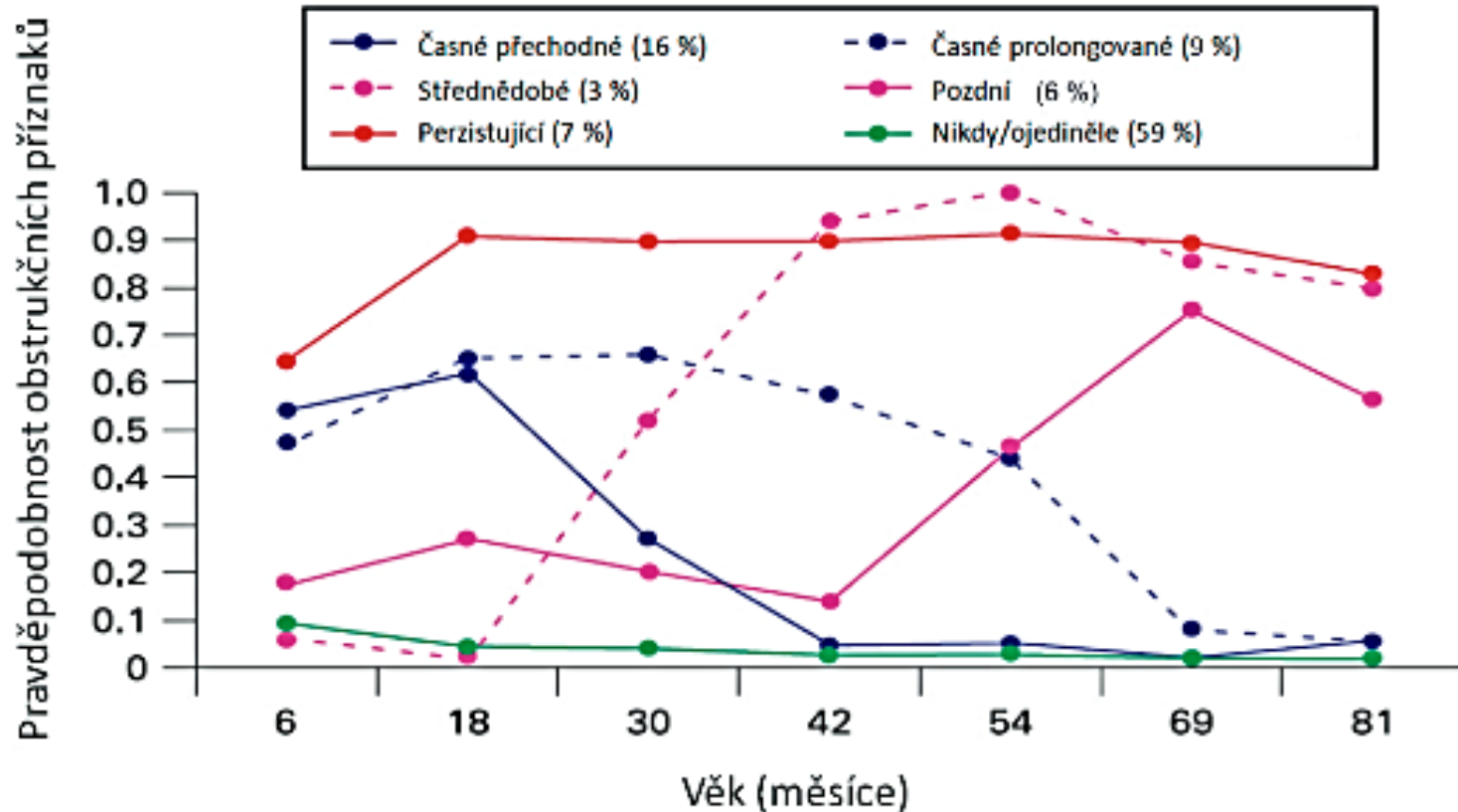
- TR1: Normal
- TR2: Small lungs but no COPD
- TR3: Normal Initial FEV1 with rapid decline leading to COPD
- TR3: Small lungs leading to COPD

Note: This is a simplified diagram of FEV1 progression over time. In reality, there is heterogeneity in the rate of decline in FEV1 owing to the complex interactions of genes with environmental exposures and risk factors over an individual's lifetime [adapted from Lange et al. NEJM 2015;373:111-22].

GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC
OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE



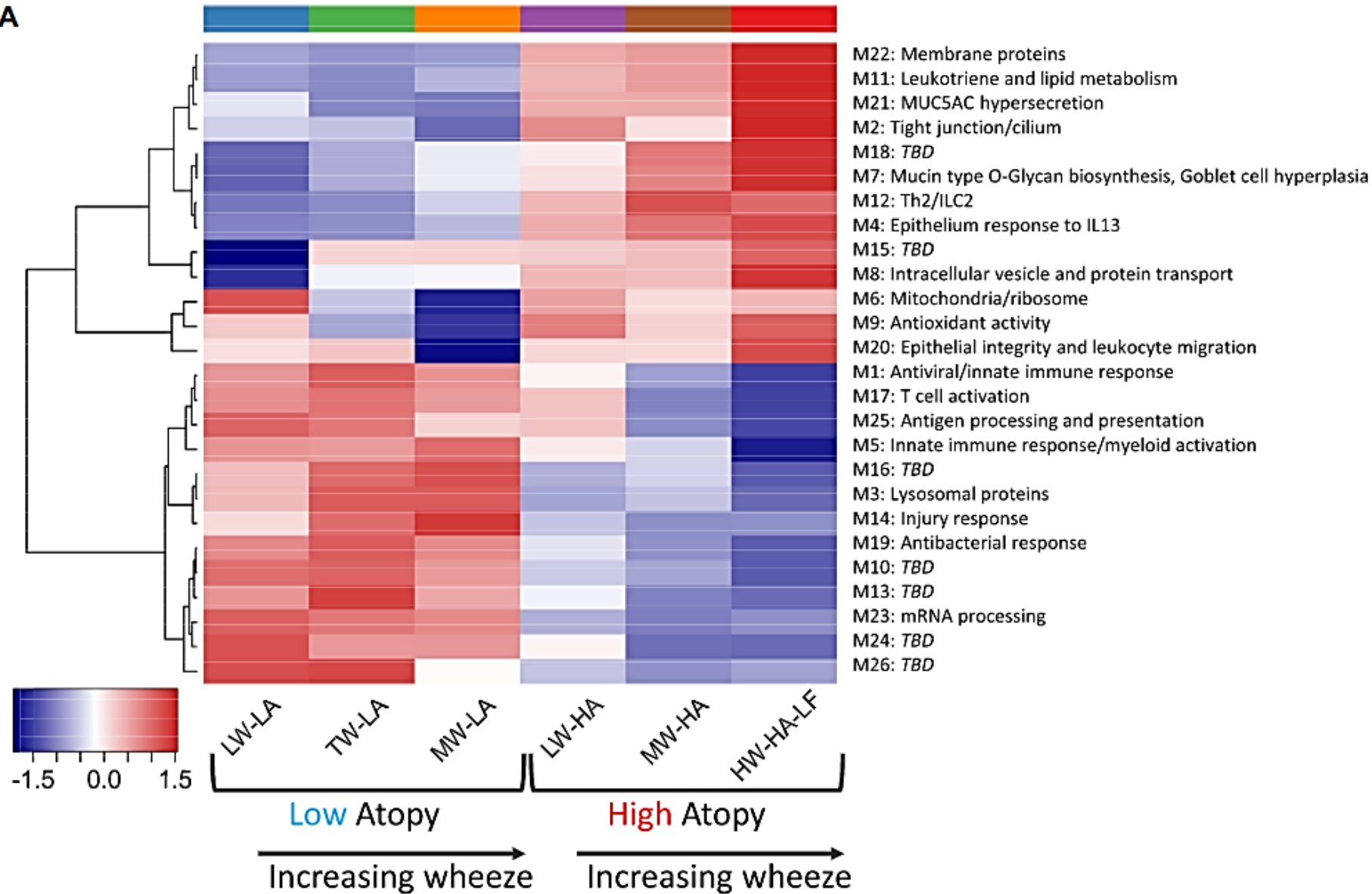
Abbreviations: ETS: Environmental tobacco smoke IUGR: Intrauterine growth retardation



Odhadovaná prevalence obstrukčních příznaků v každém časovém bodu sledování pro každý ze šesti fenotypů identifikovaných analýzou latentních tříd u 6265 dětí s kompletními daty.

Obrázek 1. Fenotypy dětského astmatu podle Hendersona (2008)

A



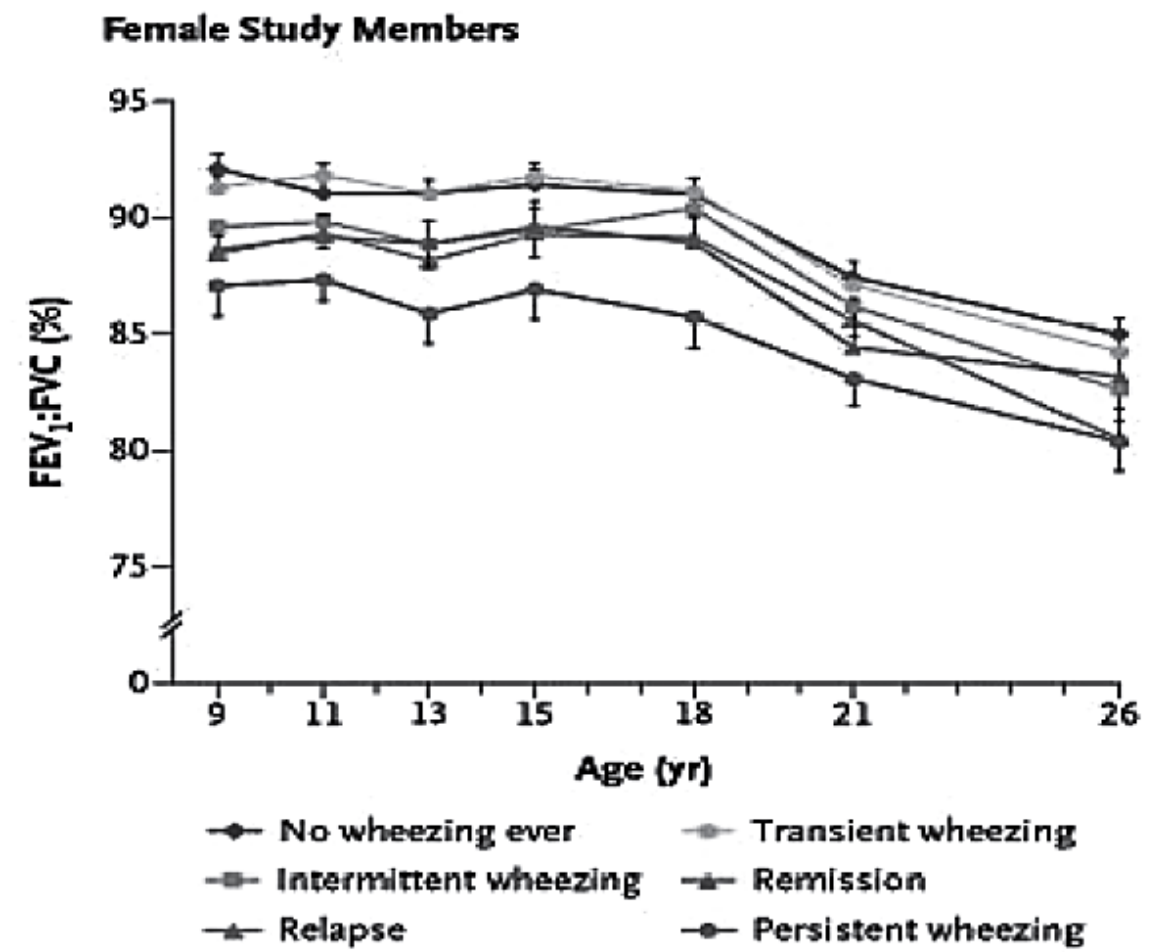
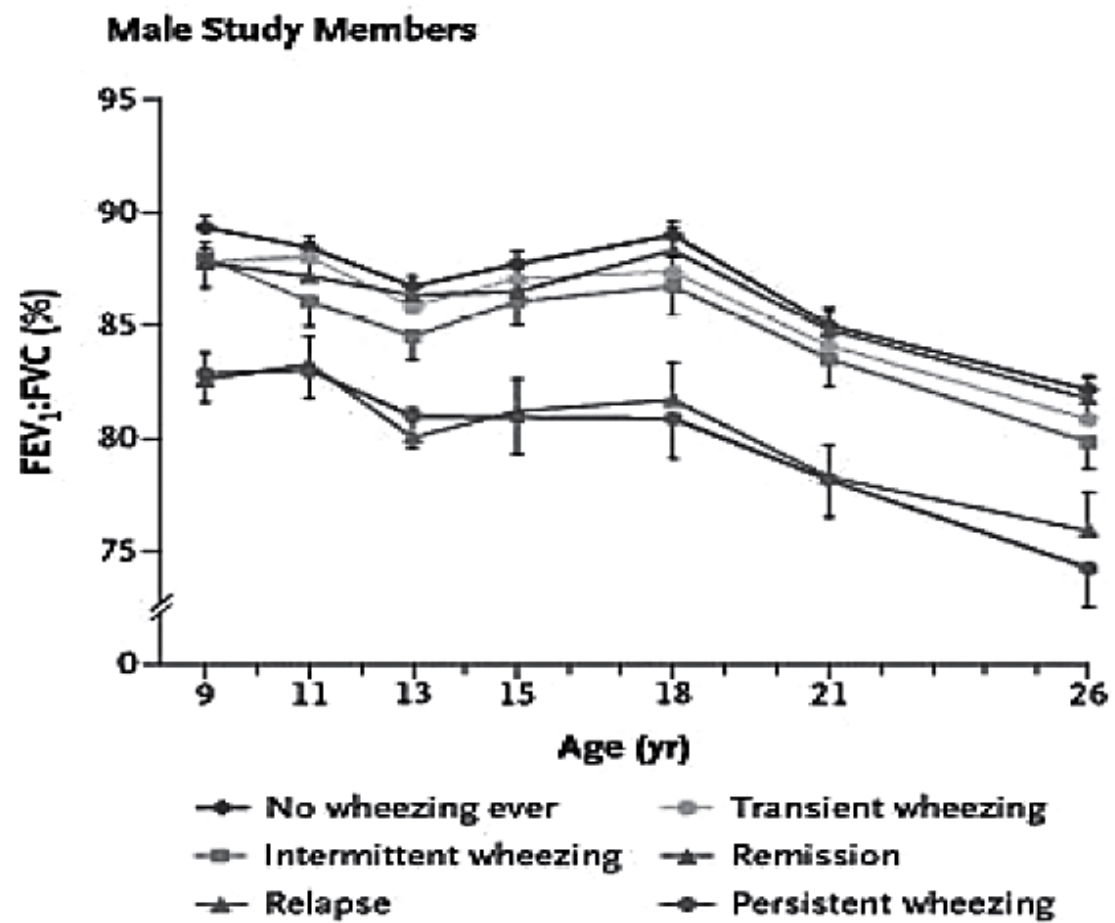
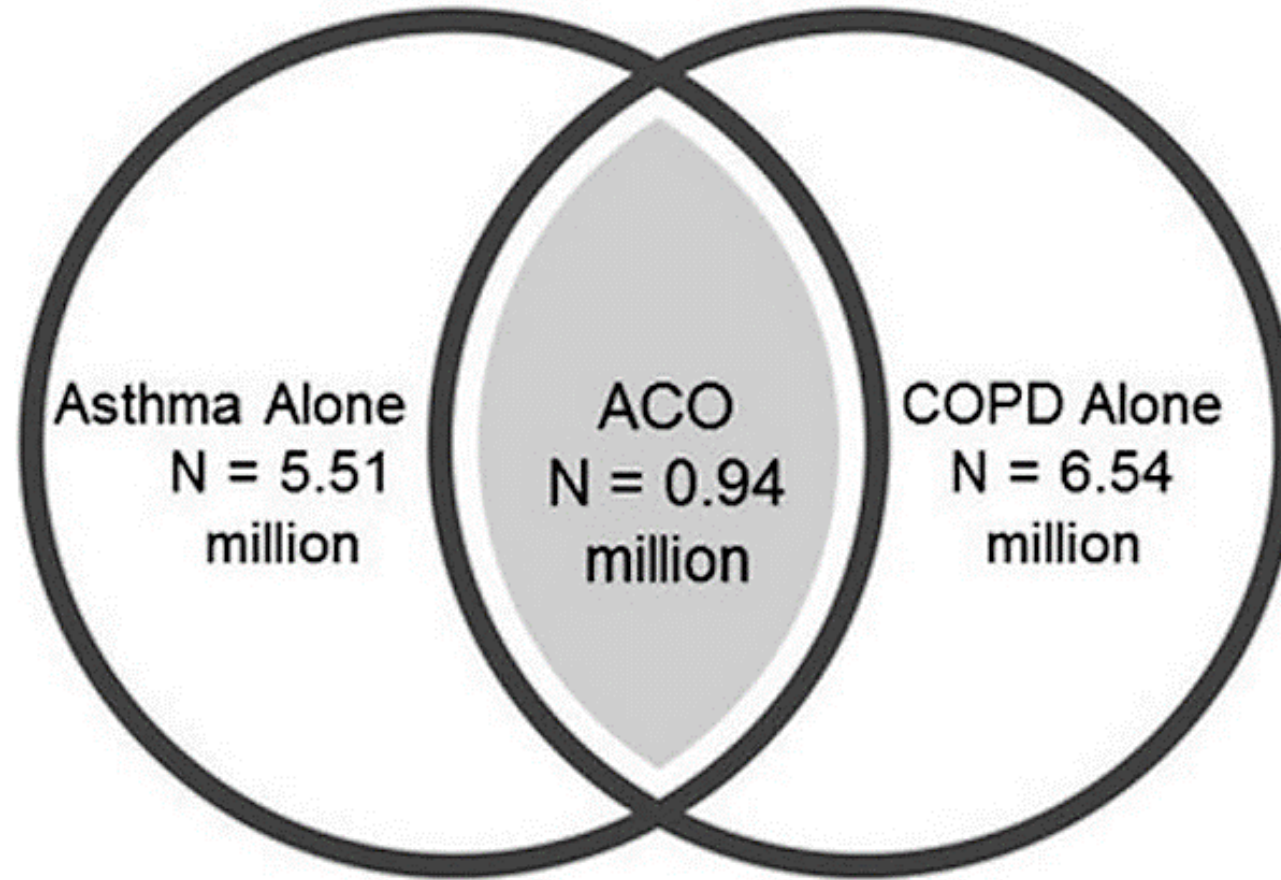


Figure 3. Tracking of lung function, independent of wheeze phenotype, between age 9 and 26 years, in males and females. Reproduced with permission from N Engl J Med. 2003; 349: 1414–22

No Asthma or COPD
N = 85.59 million



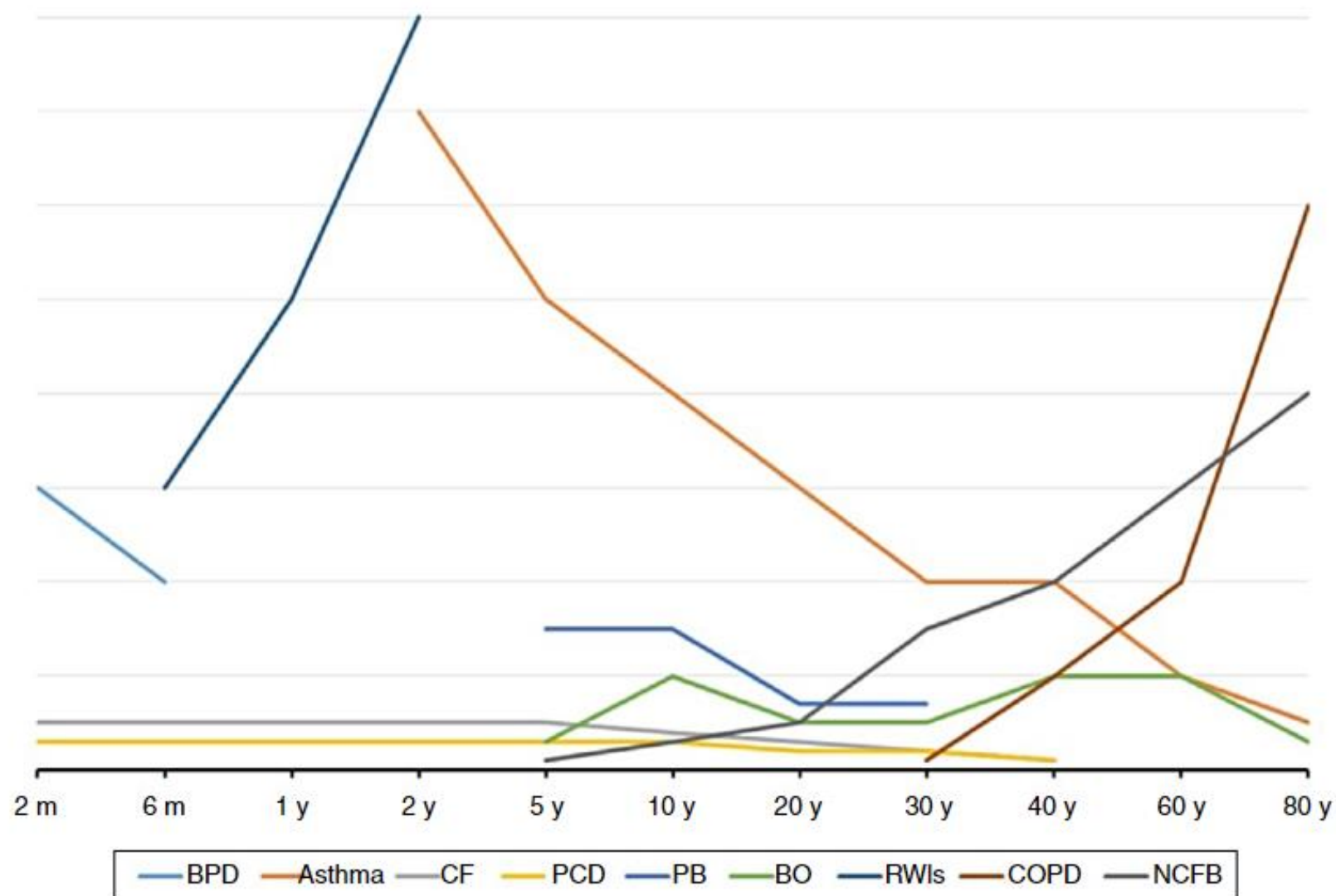
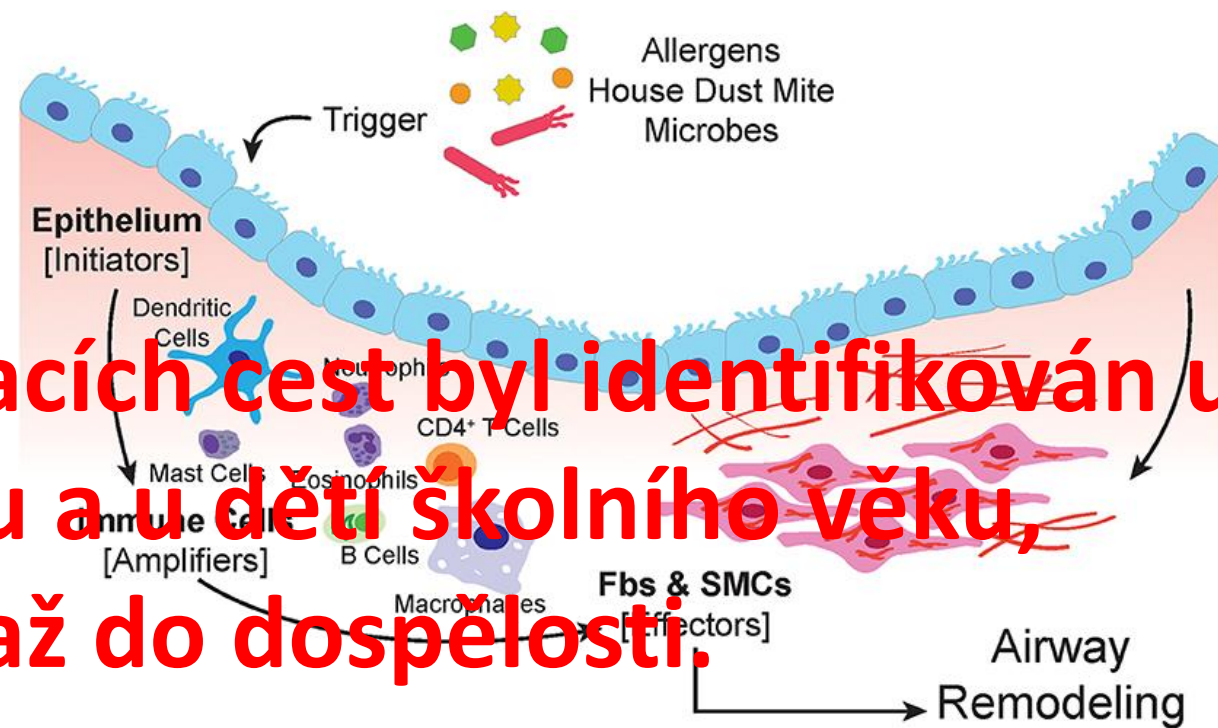
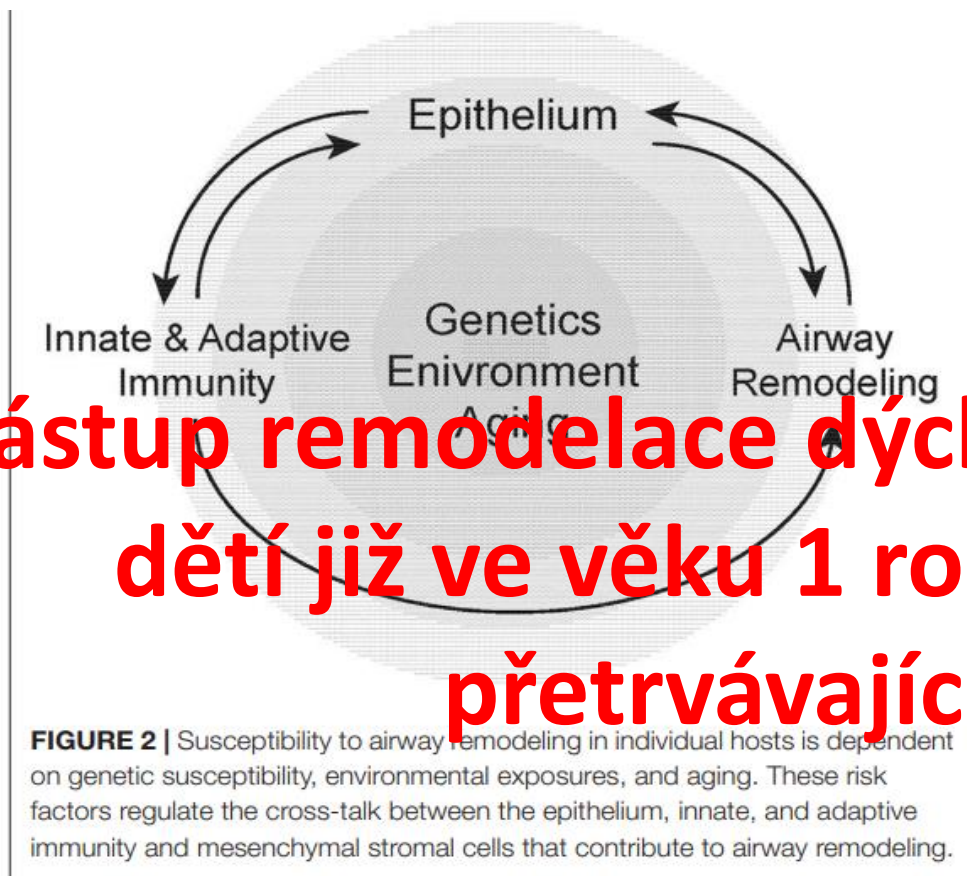
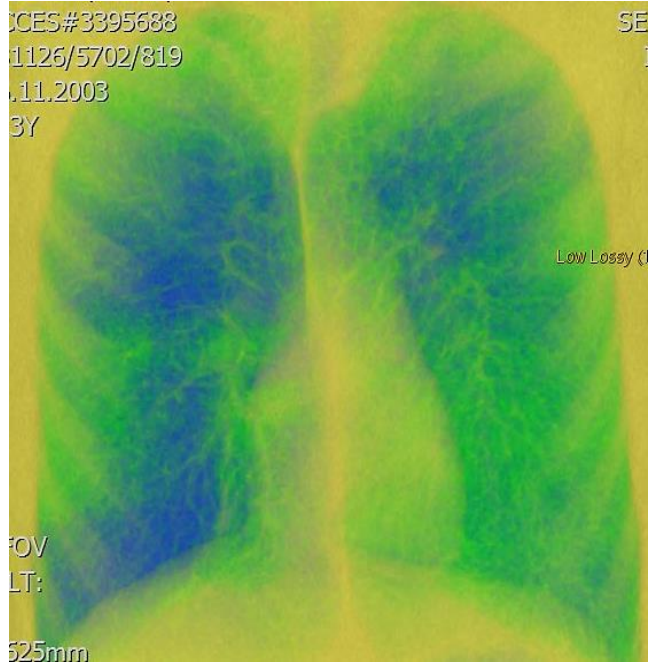


Figure 1 Age of onset and higher prevalence of major chronic obstructive pulmonary disease in children (COPDC) compared with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults. CF, cystic fibrosis; RWIs, recurrent wheezing in infants; BPD, bronchopulmonary dysplasia; PCD, primary ciliary dyskinesia; NCFB, non-cystic fibrosis bronchiectasis; PB, plastic bronchitis; BO, bronchiolitis obliterans; m, month; y, year.

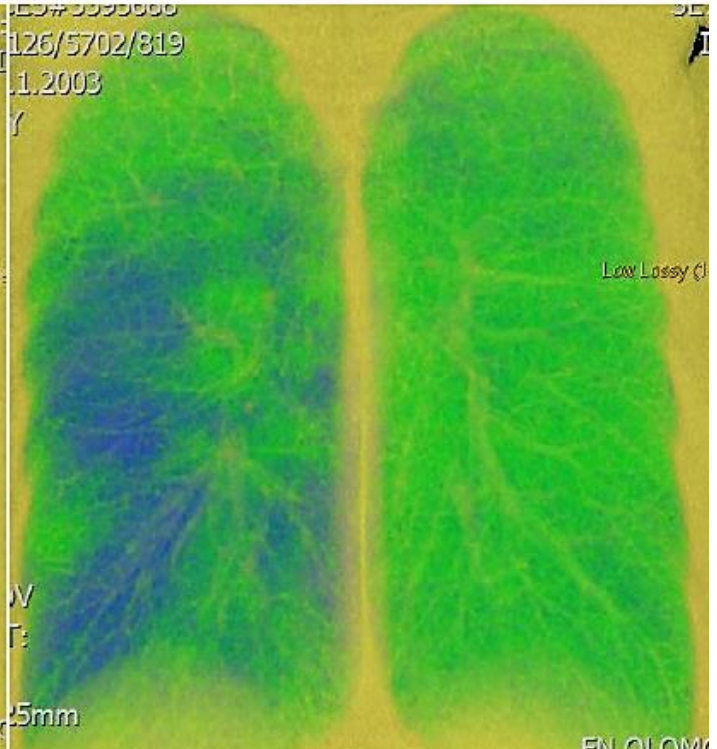
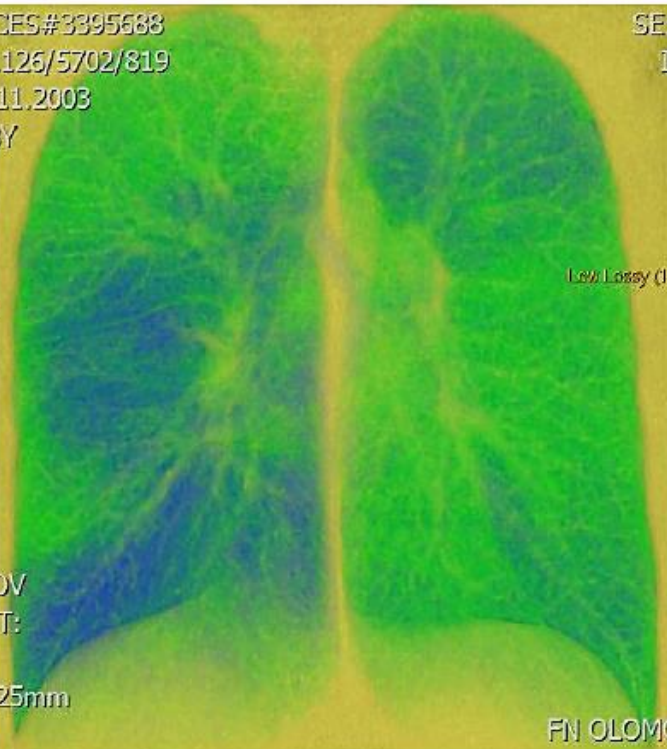
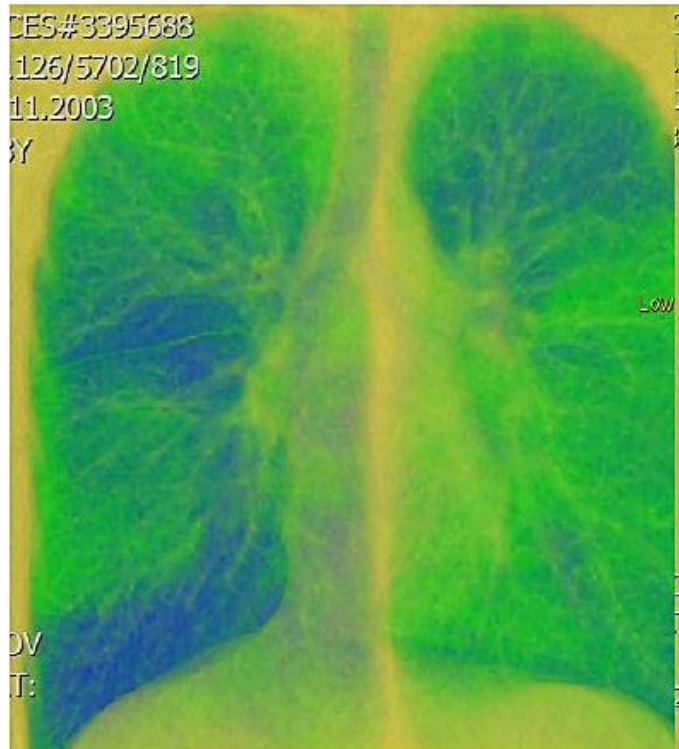
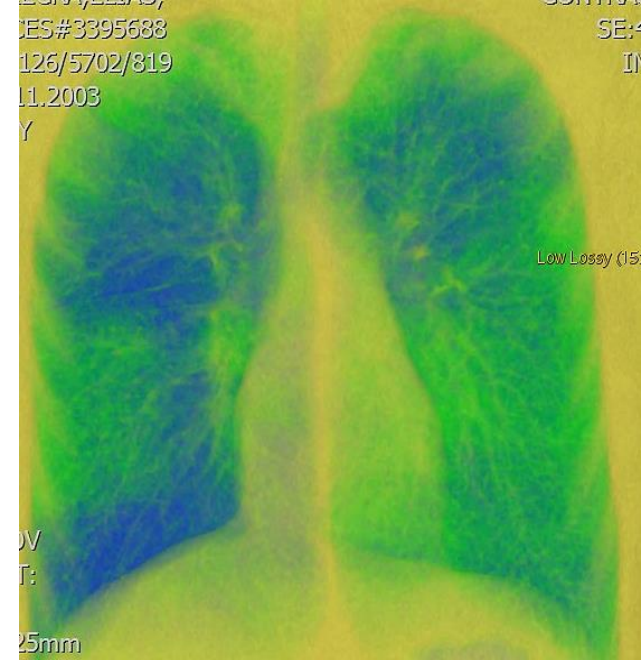
Airway Remodeling in Asthma

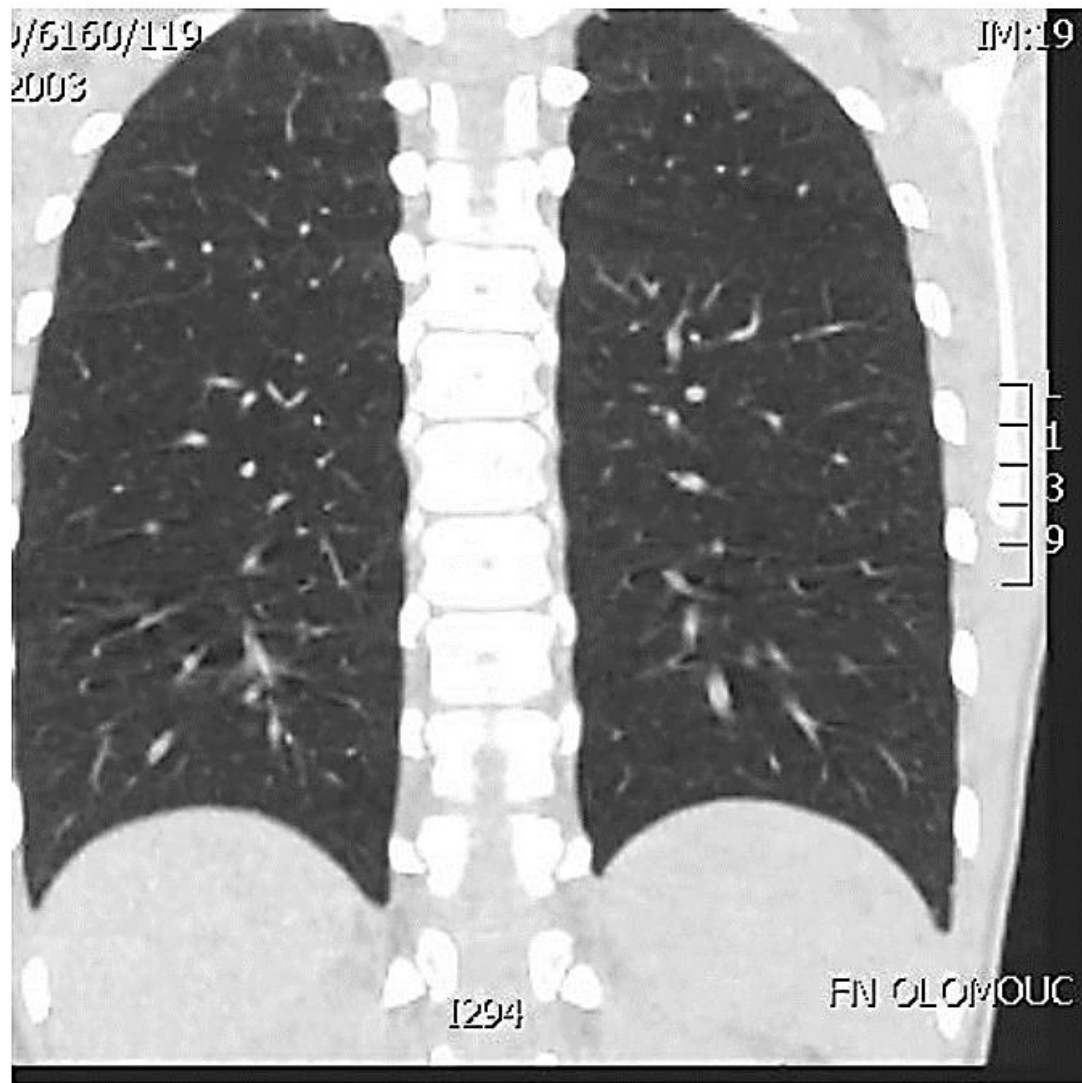


Nástup remodelace dýchacích cest byl identifikován u dětí již ve věku 1 roku a u dětí školního věku, přetrvávající až do dospělosti.



Chest CT scan (spiral series, native scan, 2D reconstruction):
In both lungs irregular regions with higher parenchyme aeration - i.e., hyperinflation or emphysematous changes; some parenchymal regions resemble ground-glass pattern, but probably depict normal parenchyme. Borderline to mild dilation of bronchial lumina in lower lobes is present, predominantly on the right side



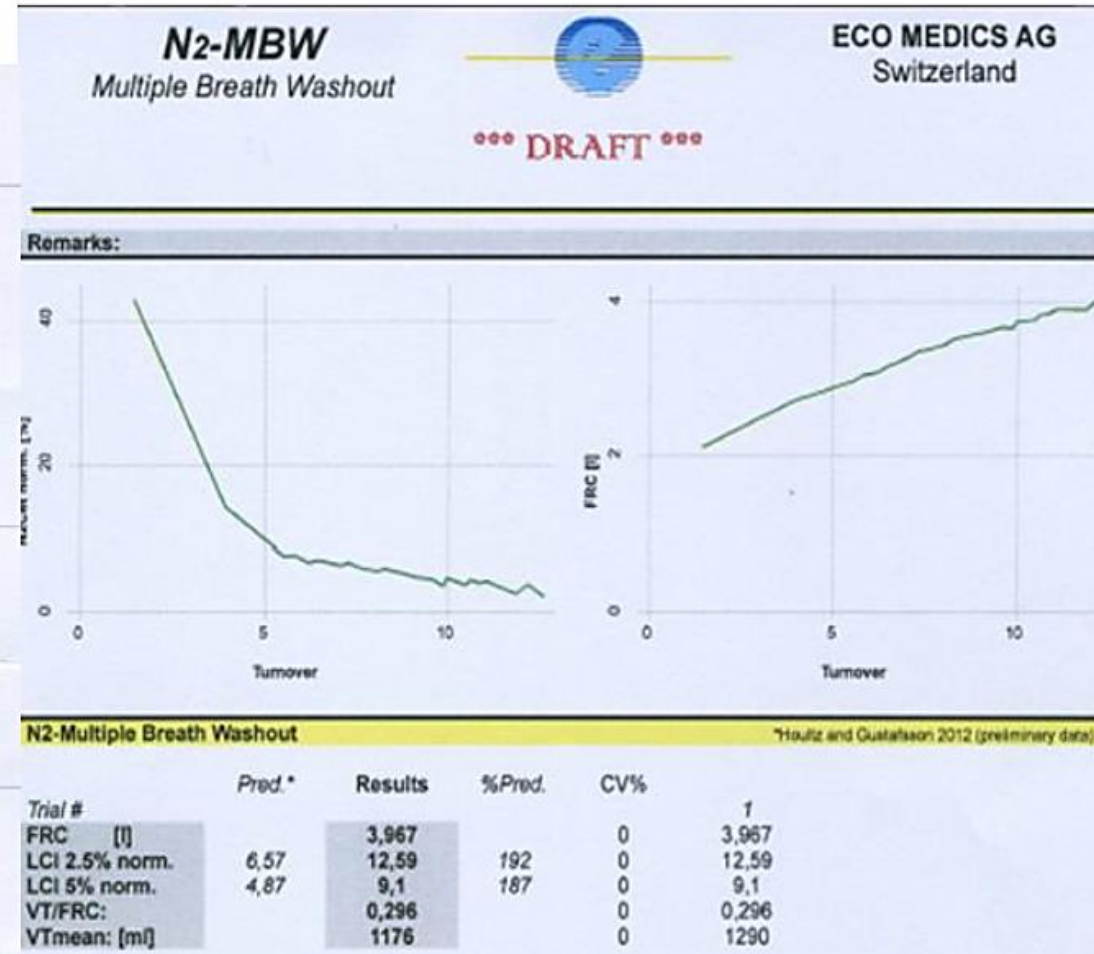
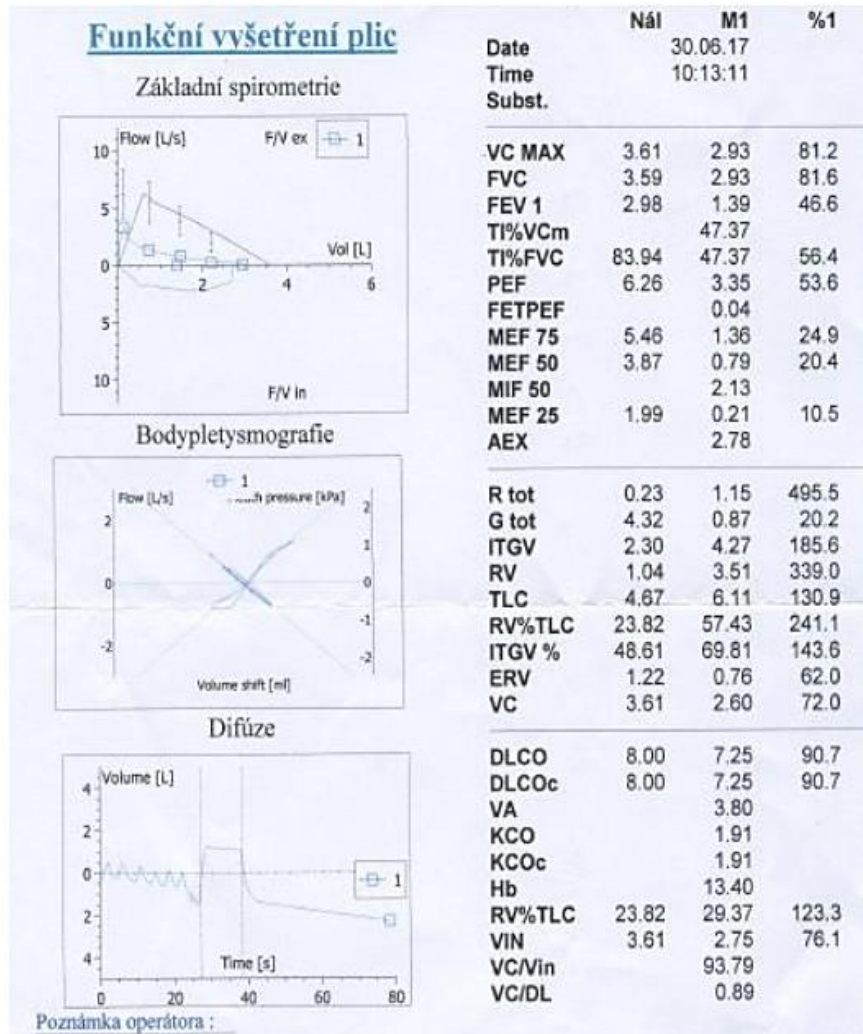


Oboustranně jsou v horních i dolních lalocích okrsky snížené denzity, odpovídající zvýšené vzdušnosti plice s chudší plicní kresbou.

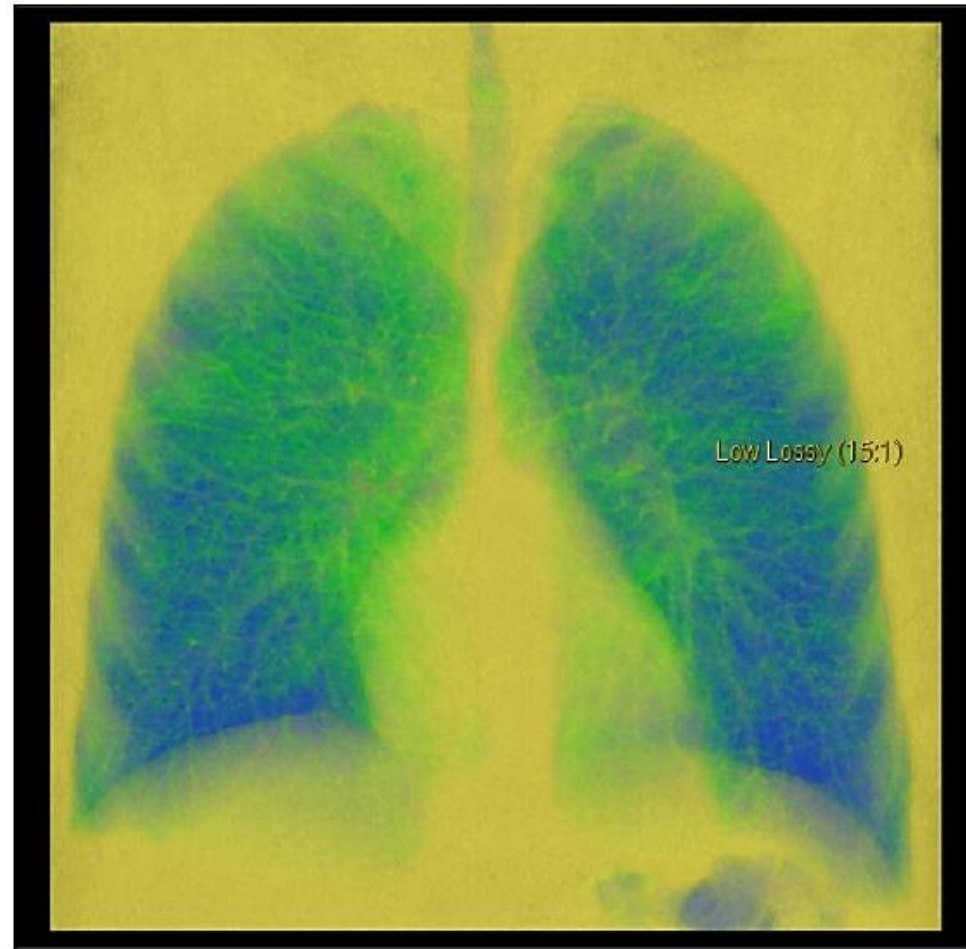
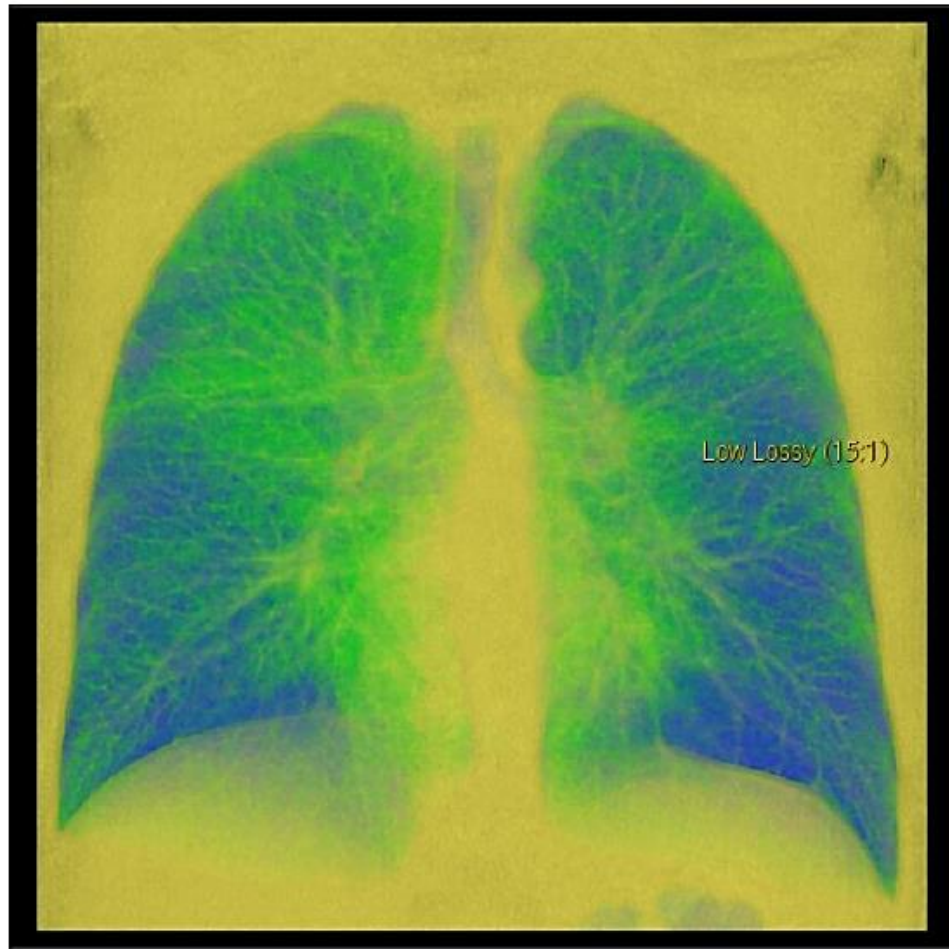
Dr Michálková

Body plethysmography Diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide

Multiple Breath Washout



Imaturitas – 16 let





Early Human Development

Volume 89, Supplement 3, October 2013, Pages S3–S5

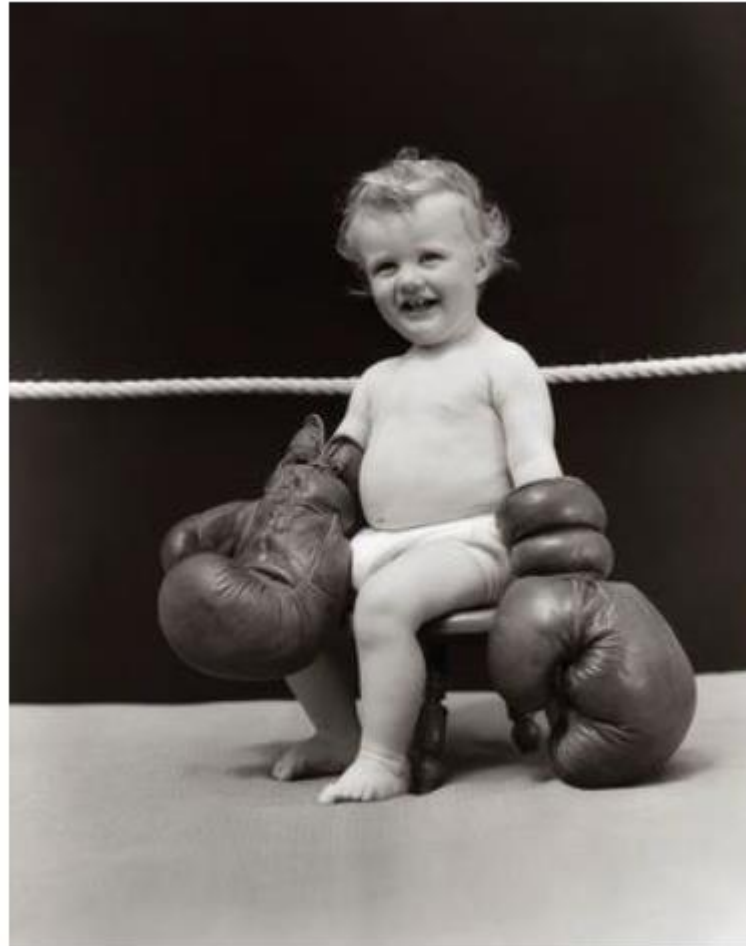
Current Opinion in Respiratory Medicine in Children Proceedings of the Italian Paediatric
Respiratory Society - SIMRI



Bronchopulmonary dysplasia: The earliest and perhaps the longest lasting obstructive lung disease in humans

Děti s BPD mají v dětství patrný restriktivní plicní poruchy, které mají tendenci ke zlepšování, nicméně přetrvávají až do dospělosti.

Pro tyto změny je použit název COPD (chronic obstructive pulmonary disease), ale detailní patofyziologické mechanismy vzniku a persistence změn nejsou známy.



Děkuji za pozornost